

Aus der Medizinischen Kleintierklinik  
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Katrin Hartmann

**Untersuchungen zur allergen-spezifischen Immuntherapie beim Kleintier**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

von  
Britta Simone Schnabl  
aus Kronberg

München 2005

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle

Referentin: Univ.-Prof. Dr. K. Hartmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. J. Braun

Tag der Promotion: 11. Februar 2005

Meiner Familie

<b><u>I. Einleitung</u></b>	1
<b><u>II. Literaturübersicht</u></b>	2
1. Die Allergie	2
2. Die atopische Dermatitis bei Hund und Katze	2
2.1. Intrakutantest und Bluttest auf spezifisches IgE	4
2.2. Differentialdiagnosen für Atopie	6
2.3. Behandlungsmöglichkeiten für die canine atopische Dermatitis	6
2.3.1. Glukokortikoide	7
2.3.2. Antihistaminika	8
2.3.3. Essentielle Fettsäuren	8
2.3.4. Topische Medikamente	9
2.3.5. Zyklosporin	10
3. Desensibilisierung – Hyposensibilisierung – Immuntherapie	10
3.1. Geschichte der Immuntherapie	10
3.2. Wirkungsweise von ASIT	12
3.3. Durchführung der Immuntherapie	12
3.4. Nebenwirkungen der Immuntherapie	14
<b><u>III. Kapitel 1: Allergen-specific immunotherapy for canine atopic dermatitis: Therapeutic outcome in 117 cases</u></b>	15
<b><u>IV. Kapitel 2: Allergenspezifische Immuntherapie (Desensibilisierung) bei der Katze - Vier Fälle und eine Literaturübersicht</u></b>	40
<b><u>V. Diskussion</u></b>	60
1. Allergenspezifische Immuntherapie beim Hund	60
1.1. Erfolgsraten der Immuntherapie	60
1.2. Einfluss untersuchter Faktoren auf die Erfolgsraten der Immuntherapie	61

1.2.1. Intrakutantest oder Serumtest auf allergenspezifisches IgE als Basis der Immuntherapie	61
1.2.2. Allergene	62
1.2.2.1. Allergenarten	63
1.2.2.2. Allergenkonzentration	64
1.2.2.3. Allergenmenge und Allergenanzahl	64
1.2.3. Alter bei Immuntherapiebeginn und Allergiebeginn	65
1.2.4. Zeitdauer bis zum Erfolg	66
1.3. Kortisonbedarf vor und nach Immuntherapie	67
2. Allergenspezifische Immuntherapie bei der Katze	67
2.1. Klinisches Erscheinungsbild der Atopy	67
2.2. Diagnosestellung	68
2.3. Differentialdiagnosen	68
2.4. Erfolgsraten der Immuntherapie	70
2.5. Injektionsintervalle	71
2.6. Therapiedauer	71
 <b><u>VI. Zusammenfassung</u></b>	 73
 <b><u>VII. Summary</u></b>	 75
 <b><u>VII. Literaturverzeichnis</u></b>	 77

**Abkürzungen**

Abb.	Abbildung
ASIT	allergen-spezifische Immuntherapie
BVSc(hons)	Bachelor of Veterinary Science (honors)
CAD	canine atopische Dermatitis
DipACVD	Diplomate, American College of Veterinary Dermatology
DipEd	Diploma of Education
Dr.med.vet.	Doktor der Veterinärmedizin
Dr.med.vet.habil.	habilitierter Doktor der Veterinärmedizin
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
FAD	feline atopische Dermatitis
FACVSc	Fellow, Australian College of Veterinary Science
ID	intradermal
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL 4	Interleukin 4
IL 5	Interleukin 5
IL 10	Interleukin 10
IL 13	Interleukin 13
kg	Kilogramm
MACVSc	Member, Australian College of Veterinary Science
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n	Anzahl
PNU	Protein Nitrogen Units
RAST	radioallergosorbent test
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
TÄ	Tierärztin
Th0	T-Helfer-0-Zellen

---

Th1	T-Helfer-1-Zellen
Th2	T-Helfer-2-Zellen
VARL	Veterinary Allergy Reference Laboratory/liquid-phase immuno- enzymatic assay
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

## **I. Einleitung**

Die Atopie stellt eine häufige, in ihrer Bedeutung zunehmende, allergische Krankheit bei Hund und Katze dar (SCOTT et al., 2001). Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich um eine Erkrankung, bei der eine genetische Prädisposition für die Entwicklung allergenspezifischer Immunglobuline des IgE Typs gegen Umweltallergene besteht. Die allergenspezifische Immuntherapie stellt die einzige spezifische Behandlungsmethode dar und wird beim Hund neben der herkömmlichen medikamentösen Therapie schon seit Jahrzehnten erfolgreich eingesetzt (GRIFFIN & HILLIER, 2001). Bei der Katze wird diese Therapieform weniger häufig verwendet, obwohl die Erfolgsquoten denen des Hundes zu entsprechen scheinen.

Der Erfolg einer Immuntherapie hängt beim Menschen von verschiedenen Faktoren ab, welche unter anderem das Alter des Patienten sowie die Dauer der Krankheit bis zum Beginn der Behandlung beinhalten (SCHWARTZMAN & MATHIS, 1997; NELSON, 2004). Leider liegen beim Tier noch wenige Daten über einflussgebende Faktoren vor. Diese sind zudem oft widersprüchlich. Während von Humanallergologen empfohlen wird, Pilzallergene und Pollenallergene in Immuntherapielösungen zu separieren, gab es in der Tiermedizin bisher keine solche Empfehlung oder dokumentierte Vorgehensweise (LEDFORD, 1999), obwohl Berichte über Inaktivierung von Pollenallergenen durch Pilzextrakte vorliegen (ROSENBAUM et al., 1996).

Ein Ziel dieser Arbeit war es, Erfolgsraten von Pilzallergen enthaltenden Immuntherapielösungen beim Hund nach der Separierung von Pilzallergenen und Pollenallergenen in Extrakten für die allergen-spezifische Immuntherapie mit denen vor einer solchen Separierung zu vergleichen. Der Einfluss anderer Parameter wie Alter des Patienten, Dauer der Erkrankung bis Beginn der Immuntherapie, Alter bei Beginn der Allergie, Allergenmenge und Testverfahren zur Allergenbestimmung auf die Immuntherapie wurde zusätzlich bewertet. Ein weiteres Ziel war, Informationen über die Immuntherapie der Katze zu gewinnen und mit bestehenden Berichten zu vergleichen.



## **II. Literaturübersicht**

### **1. Die Allergie**

Die Aufgabe des Immunsystems ist der Schutz des Organismus durch Unterscheidung von Eigen- und Fremdmaterial und durch eine angemessene Immunantwort gegen Fremdanigene. Wenn diese normalen Mechanismen fehlschlagen, reagiert das Immunsystem in unangemessener Weise gegen harmlose Materialien wie Pollen oder eigenes Körpergewebe. Eine Allergie ist eine spezifische Hypersensibilität, die zu komplexen biochemischen und entzündlichen Abläufen führt, welche Gewebe schädigen und die normalen Lebensvorgänge des Organismus stören (REEDY et al., 1997). Allergische Erkrankungen sind im Wesentlichen immunologische Krankheiten, welche im Zusammenhang mit einer Aktivierung bestimmter Zytokin-Muster aus T-Lymphozyten stehen. Dabei tritt eine vermehrte Sekretion proallergischer Zytokine, insbesondere von IL 4, IL 5 und/oder IL 13 auf (AKDIS & BLASER, 2000).

Es wird angenommen, dass die Prävalenz atopischer Erkrankungen beim Menschen, zu denen Asthma, allergische Rhinitis/Konjunktivitis und atopische Dermatitis zählen, in den Industrieländern über 30 % liegt (OKUDAIRA, 1998).

### **2. Die atopische Dermatitis bei Hund und Katze**

Die atopische Dermatitis stellt eine häufige Erkrankung bei Hund und Katze dar. (SCOTT & PARADIS, 1990). Über das Auftreten beim Hund findet man in Fachbüchern Angaben von 3 - 15 %, die jedoch nicht auf epidemiologischen Daten beruhen, sowie Inzidenz-Angaben aus verschiedensten Studien, die zwischen 8,7 % in privaten Praxen bis zu 30 % in privaten dermatologischen Überweisungskliniken liegen (HILLIER & GRIFFIN, 2001).

In der Literatur findet sich 1960 die erste Erwähnung der atopischen Dermatitis beim Hund (SCHWARTZMAN & MATHIS, 1997), während die atopische Dermatitis bei der Katze 1982 das erste Mal beschrieben wurde (SCOTT et al., 2001).

Bei der caninen atopischen Dermatitis (CAD) handelt sich um eine Hypersensibilisierungsreaktion des Typ I (PATERSON, 1994). Sie ist definiert als eine genetisch prädisponierte, juckende Hauterkrankung, bei der der Patient auf ein spezifisches Allergen sensibilisiert wird und es bei einem erneuten Kontakt zur Reaktion mit IgE-Antikörpern kommt, welche zu einer Degranulation von Mastzellen führt (MUELLER, 1993).

Obwohl allergen-spezifisches IgE klassischerweise mit der Erkrankung assoziiert wird, scheinen auch noch andere Komponenten des Immunsystems eine wichtige Rolle zu spielen (SCOTT et al., 2001). So ist die exakte Pathogenese der caninen atopischen Dermatitis noch unklar, es können jedoch bestimmte Schlüsse anhand statischer und dynamischer Studien gezogen werden. In der akuten Phase einer atopischen Dermatitis könnte ein vermeintlich epidermaler Grenzdefekt in Bereichen von Friktion und Trauma den Kontakt mit Umweltallergenen und Mikroben erleichtern (OLIVRY, 2004). Auch laut MUELLER & JACKSON (2003) werden die Allergene wahrscheinlich perkutan aufgenommen und an epidermale Langerhanszellen gebunden. Die perkutane Aufnahme erscheint diesen Autoren wahrscheinlicher als die historische Annahme einer inhalierenden Aufnahme (MUELLER & JACKSON, 2003). Die Allergene werden dann von Langerhanszellen den T-Lymphozyten präsentiert und führen zu einer Induktion von Th2-Zellen, welche Zytokine produzieren, die unter anderem die Produktion von IgE begünstigen. Diese Antikörper werden an zirkulierende basophile Granulozyten und Mastzellen im Gewebe gebunden. Wenn durch Allergene eine Verknüpfung dieser oberflächengebundenen IgE Antikörper stattfindet, kommt es zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren. Histamin, Heparin und proteolytische Enzyme liegen bereits in gespeicherter Form in den Granula vor, während die Synthese und Freisetzung von Mediatoren wie Prostaglandinen und Leukotrienen zum Zeitpunkt der Degranulation erfolgt (MUELLER & JACKSON, 2003). Die Rolle des allergenspezifischen IgG (welches auch an die Mastzelloberflächen bindet) ist noch unklar (SCOTT et al., 2001; MUELLER & JACKSON, 2003). Auch der felines atopischen Dermatitis (FAD) liegt eine Typ I Hypersensibilisierungsreaktion zugrunde (MEDLEAU & HANILICA, 2001). So konnte BEVIER 1990 die Existenz eines reagierenden Antikörpers durch die passive Übertragung der Sofortreaktion nachweisen. DEBOER *et al.* fanden 1993 Beweise für das Vorliegen von Pro-

teinen mit IgE entsprechenden funktionalen und physikochemikalischen Eigenschaften (DEBOER et al., 1993). Das Vorliegen einer genetischen Komponente konnte bei der feline atopischen Dermatitis noch nicht eindeutig nachgewiesen werden, im Unterschied zur Atopie beim Hund oder Menschen. Die FAD stellt sich als eine Reihe von kutanen Reaktionsmustern dar, häufig in Form einer miliaren Dermatitis, oder einer symmetrischen nicht-entzündlichen Alopezie (BETTENAY, 1991; PROST, 1998). Aber auch als Juckreiz des Kopfes und Nackenbereiches oder in Form des eosinophilen Granulomkomplexes kann sie sich manifestieren. Weiterhin kann Asthma auf Grund einer allergischen Genese vorliegen (BETTENAY, 1991; CHALMERS et al., 1995; PROST, 1998; SCOTT et al., 2001). Über die Pathogenese ist bei der Katze wenig bekannt, jedoch deuten einige Erkenntnisse auf Ähnlichkeiten zu Mensch und Hund hin (ROOSJE et al., 1997). Wie bei diesen scheinen Langerhanszellen, Th2-Zellen und IL 4 Expression in der Pathogenese eine Rolle zu spielen (ROOSJE et al., 1997; SCOTT et al., 2001; SCHLEIFER & WILLEMSE, 2003).

### **2.1. Intrakutantest und Bluttest auf spezifisches IgE**

In der Literatur herrscht Einigkeit darüber, dass die Diagnose der Atopie nur nach gründlicher Anamneseerhebung, klinischer Untersuchung und Ausschluss aller möglichen Differentialdiagnosen zu stellen ist und nicht auf einem Intrakutantest oder Blutallergietest auf allergenspezifisches IgE basieren darf (MUELLER, 2000; SCOTT et al., 2001). Ein Allergietest kann eine Hilfe sein, wenn es darum geht, Allergene zu identifizieren, für die eine Meidung als therapeutische Option in Frage kommt. Häufiger jedoch dient er als Grundlage einer allergen-spezifischen Immuntherapie (MUELLER et al., 1999).

Als direkter Hautallergietest wird bei Hund und Katze der Intrakutantest als Methode der Wahl durchgeführt. Dabei wird in der Regel je 0,05 ml eines Allergenextraktes in die Dermis der seitlichen Thoraxwand injiziert. Das im Extrakt enthaltene Allergen führt zu einer Verknüpfung der auf den Mastzellen gebundenen IgE-Moleküle, wodurch es zur Degranulation und Quaddelbildung kommt (REEDY et al., 1997). Bei der Katze treten sowohl bei der Durchführung als auch bei der Interpretation des Tests Schwierigkeiten auf. BETTENAY (1998) beschreibt die Injektionstechnik auf-

grund der Hautbeschaffenheit als schwierig und die Quaddel als schwach und schnell schwindend. Zudem erschweren nicht standardisierte Allergenkonzentrate und der Einfluss von durch Stress verursachte Ausschüttung endogener Glukokortikoide den Test (SCHLEIFER & WILLEMSE, 2003). Beim Hund wird der Grad der positiven Reaktion anhand des Durchmessers der Quaddel, der Rötung und der Festigkeit bestimmt (MUELLER, 1993). Bei der Katze befanden SCHLEIFER & WILLEMSE (2003) den Durchmesser der Quaddel, insbesondere nach i.v. Applikation einer Fluoresceinlösung im Anschluss an die Allergeninjektionen, als den am besten und objektivsten zu evaluierenden Parameter.

Neben dem Hautallergietest stehen Blutallergietests zur Allergenidentifizierung zur Verfügung. Das Prinzip des „radioallergosorbent test“ (RAST), des „enzyme-linked immunosorbent assay“ (ELISA) und des „liquid-phase immunoenzymatic assay“ (VARL) beruht auf der Messung der relativen Menge an allergenspezifischem IgE im Serum (REEDY et al., 1997).

Der intrakutane Allergietest wurde jedoch lange als die beste Methode und Goldstandard zur Identifizierung von an Atopie beteiligten Allergenen angesehen (REEDY et al., 1997). Die Ergebnisse aus Blut- und Hauttest stimmten oft schlecht überein (CODNER & LESSARD, 1993). Die größere Anzahl positiver Befunde aus ELISA- und RAST-Verfahren interpretierten einige Autoren als eine höhere Sensitivität (SOUSA & NORTON, 1990). Andere sahen darin falsch positive Ergebnisse, was durch die Tatsache untermauert wird, dass Hunde ohne Symptome regelmäßig positive Testergebnisse aufwiesen (GRIFFIN et al., 1990). Neuere Tests, welche mit monoklonalen Antikörpern arbeiten, haben sich jedoch als zuverlässiger erwiesen, CAD zu diagnostizieren (MUELLER et al., 1999). So korrelieren die Ergebnisse aus einem IgE-Immunoassay [Allercept™ Northeast Allergy screen) zu durchschnittlich 72 % mit der Anamnese. Die Ergebnisse neuerer Studie unterstützen stark die Anwendung des Intrakutantests in Verbindung mit dem Bluttest, da so eine Korrelation von 93 % mit dem Vorbericht erreicht wurde (ROSSER, 2004). Es werden vergleichbare Erfolgsquoten aus auf Bluttest basierenden Immuntherapien bei Hund und Katze beschrieben (SCOTT et al., 1993; HALLIWELL, 1997; SCHWARTZMAN & MATTHIS, 1997; ZUR et al., 2002).

## 2.2. Differentialdiagnosen für Atopie

Die Liste der in Frage kommenden Differentialdiagnosen ist sowohl beim Hund als auch bei der Katze umfangreich (MUELLER, 2000; SCOTT et al., 2001). Beim Hund kommen als Differentialdiagnosen Mykosen wie Dermatophytosen und Malassezien-dermatitis, Pyodermien oder Follikulitiden verschiedenster Ursachen, Ektoparasiten wie Sarcoptesmilben, Cheyletiellen, Flöhe, Futtermittelallergie, Kontaktallergie, Flohspeichelallergie, intestinale Parasiten und Pelodera- und Hackenwurmdermatitis, sowie Autoimmunerkrankungen und systemische Erkrankungen in Betracht. Diese können durch geeignete diagnostische Verfahren oder Behandlungen wie Hautzytologie, Hautgeschabsel, Insektenverdachtsbehandlung, Entwurmung, Eliminationsdiäten, Biopsien und kulturelle Untersuchungen ausgeschlossen werden. (MUELLER, 1993; EHRENTREICH & WRIEG, 1996; HAMANN et al., 1996; MUELLER & BETTENAY, 1996; SCOTT et al., 2001). Im Prinzip kommen bei der Katze dieselben diagnostischen Verfahren zur Anwendung, um Differentialdiagnosen wie Pilzinfektionen, parasitäre Erkrankungen, Futtermittelallergien und seltener auch Autoimmunerkrankungen oder Mastzelltumore auszuschließen (FOSTER, 2003; MUELLER & JACKSON, 2003).

## 2.3. Behandlungsmöglichkeiten für die canine atopische Dermatitis

Es gibt drei Wege, eine Allergie zu behandeln – Meidung, medikamentöse Therapie und Immuntherapie (NESBITT et al., 1984). Wie HOARE *et al.* (2000) berichten, erfordert die erfolgreiche Behandlung der Atopie beim Menschen eine multidimensionale Herangehensweise, um verschlimmernde Komponenten zu identifizieren und zu behandeln, Entzündungen der Haut zu reduzieren und eine Linderung des Juckreizes zu erreichen. Auch bei der CAD kombiniert das Management in der Regel die Allergenmeidung, Immuntherapie, antibakterielle und entzündungshemmende Behandlungen (MUELLER & JACKSON, 2003; OLIVRY & MUELLER 2003).

Eine optimale Form der Therapie stellt die Meidung der Allergene dar. Dabei kommt es zu einer Verbesserung der Symptome, ohne dass Medikamente benötigt werden (BEVIER, 1990). Leider ist diese Meidung häufig nicht realisierbar, gerade wenn

Tiere auf mehrere Allergene reagieren und es sich um Umweltallergene wie z.B. Pollenallergene handelt (NESBITT et al., 1984; BEVIER, 1990; BETTENAY, 1991).

### **2.3.1. Glukokortikoide**

Als wohl häufigste Medikamentengruppe werden sowohl beim Hund als auch bei der Katze Glukokortikoide eingesetzt (BEVIER, 1990; KIETZMANN, 1995; SCOTT & MILLER, 1995; MUELLER & BETTENAY, 1996; OLIVRY & MUELLER, 2003). Diese Stoffgruppe ist durch ihre entzündungs- und juckreizhemmenden Eigenschaften sehr wirksam. Beim Hund sind Erfolgsraten, welche sich auf klinische Symptome wie Juckreiz und/oder Läsionen beziehen, zwischen 57 – 100 % beschrieben (OLIVRY & MUELLER, 2003). Allerdings kommt es bei einer relativ großen Anzahl von Patienten zu unerwünschten Wirkungen. Hierbei können Polyurie, Polydipsie, Polyphagie und Gewichtszunahme, gastrointestinale Symptome und Hautinfektionen auftreten (OLIVRY & MUELLER, 2003). Sekundäre Infektionen, zentralnervös bedingte Symptome wie Depression, Aggression, Exzitationen, Muskel- und Knochenveränderungen, Schäden am Auge, Veränderungen der Blutwerte und Abweichungen in den normalen endokrinen Vorgängen können ebenfalls beobachtet werden (BEVIER, 1990; KIETZMANN, 1995; MUELLER & JACKSON, 2003).

Bei der Katze werden höhere Dosen eines Glukokortikoids benötigt, um eine Besserung des klinischen Zustandes zu erreichen (BETTENAY, 1991). Allerdings scheinen Katzen im Gegensatz zu Hunden weniger häufig Nebenwirkungen zu entwickeln, so dass orale und injizierbare Kortikosteroide sehr häufig zur Therapie eingesetzt werden (BETTENAY, 1991; MUELLER, 2000; SCOTT et al., 2001). Aber auch bei dieser Spezies treten Nebenwirkungen wie Polydipsie, Polyurie, Gewichtszunahmen, Diabetes mellitus, bakterielle Zystitis, iatrogener Hyperadrenokortizismus, Dermatomykose, Demodikose, fragile Haut und Magenulcera als Folge von Langzeitbehandlungen auf (FOSTER, 2003). Diabetes mellitus wurde sogar schon nach einmaligen Injektion beobachtet (BETTENAY, 2000).

### **2.3.2. Antihistaminika**

Das Ansprechen auf Antihistaminika ist individuell beim Hund sehr verschieden (BEVIER, 1990; MUELLER, 1993; SCOTT & MILLER, 1999). Für die Erfolgsraten der verschiedenen Antihistaminika werden unterschiedliche Angaben gemacht (OLIVRY & MUELLER, 2003).

Die feline atopische Dermatitis spricht auf die Gabe von Antihistaminika deutlich besser an als die atopische Dermatitis des Hundes (MILLER, 1990; MESSINGER, 2000). Chlorpheniramin zum Beispiel liegt mit einer Erfolgsrate von 73,1 % (MILLER, 1990) deutlich über den Erfolgsraten von verschiedensten Antihistaminika beim Hund.

Eine Erfolgssteigerung dieser Medikamentengruppe konnte beim Hund durch die zusätzliche Gabe von essentiellen Fettsäuren erzielt werden (PATERSON, 1995). Durch die gemeinsame Gabe dieser beiden Substanzen ist sogar eine Juckreizverbesserung bei Hunden zu erreichen, die auf die jeweils einzeln verabreichten Medikamente keine Besserung gezeigt hatten (SCOTT & MILLER, 1990). Auch bei der Katze wurde dieses Phänomen nachgewiesen (SCOTT & MILLER, 1995).

Ein Vorteil von Antihistaminika liegt im seltenen Auftreten von Nebenwirkungen. Am häufigsten gesehen wird eine nach zwei bis drei Tagen verschwindende Müdigkeit (MUELLER, 1993; SCOTT & MILLER, 1999). Bei den Antihistaminika Terfenadin und Astemizol, Antihistaminika der 2. Generation, wird jedoch auf die Gefahr kardialer Arrhythmien als eine mögliche Nebenwirkung hingewiesen (BEVIER, 1990; EHRENTREICH & WRIEG, 1996; SCOTT & MILLER, 1999; OLIVRY & MUELLER, 2003).

### **2.3.3. Essentielle Fettsäuren**

In einer Reihe von Studien konnte die Wirksamkeit von essentiellen Fettsäuren zur Reduktion von Entzündungen und Juckreiz nachgewiesen werden (SCOTT et al., 2001; MUELLER et al., 2004). So wurden solche Verbesserungen bei der Gabe von bestimmten Omega-3- (Gammalinolensäure, Linolsäure) und Omega-6-Fettsäuren (Eicosapentansäure, Docosahexansäure) und deren verschiedenen Kombinationen

und Dosierungen beschrieben. Neuere Ergebnisse lassen vermuten, dass die effektive Dosis von mehr als der Aufnahmemenge oder dem Omega 6 : Omega 3-Verhältnis abhängt (MUELLER et al., 2004). Weiterhin schließt das Versagen auf ein Produkt nicht das Ansprechen auf ein anderes Produkt aus. Daher sind Versuche mit unterschiedlichen Produkten/Medikamenten anzuraten (SCOTT et al., 1992; SCOTT et al., 2001). Wie schon oben beschrieben, treten mit Antihistaminika synergistische Effekte auf (PATERSON, 1995). Diese positiven Effekte sind bei Hund und Katze auch bei der Kombination mit Glukokortikoiden beschrieben worden (SCOTT et al., 2001).

Bei der Katze sind ähnlich wie bei den Antihistaminika die Erfolge mit essentiellen Fettsäuren sogar noch größer (HARVEY, 1993).

Nebenwirkungen sind selten und bestehen zumeist in einem reversiblen Durchfall. Die wohl schwerwiegendste Nebenwirkung ist eine Pankreatitis, von der jedoch selten berichtet wird (SCOTT et al., 2001).

#### **2.3.4. Topische Medikamente**

Die Applikation von topischen Medikamenten kann eine hilfreiche Säule in der Behandlung der atopischen Dermatitis darstellen. Dabei lässt sich insbesondere die Shampoo- oder Spülbehandlung fast nur beim Hund durchführen, da die meisten Katzen eine solche Behandlung schlecht tolerieren. Shampoos können dabei helfen, die Haut zu reinigen und bakterielle Nebenprodukte zu entfernen, sowie die Allergenkonzentration auf der Haut und im Fell zu vermindern. Zusätzlich haben sie einen kühlenden Effekt und führen zu einer Rehydrierung des Stratum corneums (BEVIER, 1990). Antimikrobielle Komponenten können bei rezidivierenden Infektionen hilfreich sein (MUELLER & JACKSON, 2003). Generell sollte sich die Shampoowahl nach der Art der Hautveränderung richten und darauf ausgleichende Inhaltsstoffe enthalten (BEVIER, 1990).

Es gibt Hinweise, dass die Applikation von topischen Glukokortikoiden mit gutem Erfolg und wenig Nebenwirkungen empfohlen werden kann (OLIVRY & MUELLER, 2003). Da jedoch bei einer langfristigen Applikation generell Nebenwirkungen



wie bei systemischer Gabe auftreten können, sollte die Wahl und Applikationsdauer des Produkts sorgfältig abgewogen werden (BEVIER, 1990).

### **2.3.5. Zyklosporin**

Eine Reihe von Studien belegen die hohe Effektivität von Zyklosporin zur Behandlung von Hunden mit atopischer Dermatitis (OLIVRY & MUELLER, 2003). Als Nebenwirkung können Durchfall und Erbrechen auftreten, weiterhin wurden in höheren Dosen Gingivahyperplasie, Gewichtsverlust, Lahmheiten und vermehrtes Krallen und Haarwachstum beobachtet. Über Nebenwirkungen bei langfristiger Gabe und Spätschäden liegen jedoch noch keine Erfahrungen vor (MUELLER & JACKSON, 2003).

## **3. Desensibilisierung – Hyposensibilisierung – Immuntherapie**

Die Immuntherapie stellt die einzige spezifische Behandlung gegen Atopie dar (GRIFFIN & HILLIER, 2001). Die anderen Behandlungsmethoden vermindern lediglich die Symptomatik (SCOTT et al., 2001). Auch von einer eventuellen Heilung oder zumindest einer längerfristigen krankheitsfreien Phase nach Absetzen einer erfolgreichen Immuntherapie wurde berichtet (RADOWICZ & POWER, 2003). In der Humanmedizin wurde aufgrund von Studien vermutet, dass die Immuntherapie der Entwicklung neuer Allergien vorbeugen kann, aber eine neuere Studie konnte dies vorerst nicht bestätigen (TELLA et al., 2003). Beim Tier liegen diesbezüglich keine Untersuchungen vor (SCOTT et al., 2001).

### **3.1. Geschichte der Immuntherapie**

Im Jahre 1911 wurde laut den Angaben verschiedener Autoren die erste Form einer Immuntherapie gegen Heuschnupfen vorgestellt (DES ROCHES et al., 1997; NORMAN, 1998; NELSON, 2003). Laut NORMAN (1998) gingen die Beteiligten Noon und Freemann davon aus, dass ein Pollentoxin, gegen welches manche Menschen hypersensibel wären, zu dem klinischen Bild des Heuschnupfens führt. Mit der subkutanen Applikation eines Extraktes aus Pollen des Timothygrases in ansteigender

Konzentration versuchten sie, einen Schutz gegen das Toxin aufzubauen (NORMAN, 1998). Dabei ging man damals davon aus, dass bei betroffenen Menschen unter der Impfung oder Immunisierung mit Pollen-Impfstoff schützende Antikörper oder Antitoxin gebildet würden (LEDFORD, 1999). Laut NORMAN (1998) berichtet Cooke im Jahr 1918, dass die Verwandtschaft von allergischen Reaktionen wie Heuschnupfen und Asthma zur Anaphylaxie generell anerkannt sei und aus einer Antikörperproduktion nach einem sensibilisierenden Kontakt resultiere. So sprach man nun vom Mechanismus der Desensibilisierung und nicht von wahrer Immunität. Aber schon 1922 riet Cooke, für die Behandlung allergischer Personen den Begriff Hyposensibilisierung zu gebrauchen, da der erreichte Schutz nicht immer komplett war (NORMAN, 1998). Diese Terminologie berücksichtigt jedoch weder die für wesentlich gehaltenen Mechanismen noch die Reagenzien. Daher wurde in den letzten Jahren die Bezeichnung Immuntherapie eingeführt, die allerdings allein auch nicht geeignet ist, da es eine Reihe von immunmodulatorischen Behandlungen gibt, welche sowohl über eine Stimulation als auch über eine Suppression die Immunantwort modellieren. Die WHO hat daher die Bezeichnung „allergen immunotherapy“ vorgeschlagen (GRIFFIN & HILLIER, 2001). Da die Antwort auf solch eine Therapie allergenspezifisch ist, hält die „International Task Force for Canine Atopic Dermatitis“ die Bezeichnung allergen-spezifische Immuntherapie (ASIT) beim Hund für am geeignetsten (GRIFFIN & HILLIER, 2001).

Laut GRIFFIN & HILLIER (2001) berichtete Wittich 1941 zum ersten Mal von einer erfolgreichen Behandlung durch ASIT bei einem Hund mit saisonalem Heuschnupfen (GRIFFIN & HILLIER, 2001). Ab Ende 1960 wurde diese Therapieform dann erfolgreich zur Behandlung der CAD eingesetzt (WALTON ANGARANO & MACDONALD, 1992; ZUR et al., 2002). Im Jahre 1982 beschrieb Reedy (REEDY *et al.* 1997) eine Gruppe von feline Hauterkrankungen mit positiven Hauttestresultaten, die auf eine allergen-spezifische Immuntherapie ansprachen.

### 3.2. Wirkungsweise von ASIT

Noch bis vor kurzem waren die Mechanismen, durch welche eine allergen-spezifische Immuntherapie zur Verbesserung der klinischen Problematik führt, auch beim Menschen nicht geklärt. Neuesten Erkenntnissen zufolge liegt der Schlüsselmechanismus in der Induktion einer T-Zellenanergie, welche durch IL 10 und in dessen Folge die Aktivierung bestimmter Zytokinmuster ausgelöst wird. Bei einer erfolgreichen Immuntherapie kommt es so zu einer Verschiebung hin zu einem Th0/Th1 Zytokin-Muster, wie es auch bei normaler Immunität vorliegt (AKDIS & BLASER, 2000).

Die Wirkungsweise von ASIT beim Hund ist noch nicht bekannt (GRIFFIN & HILLIER, 2001). Verschiedene Hypothesen wurden aufgestellt. „Blockierende IgG (oder IgA Antikörper auf Schleimhäuten)“ sollen das Allergen in der Zirkulation binden, bevor sich dieses mit mastzellgebundenen IgE-Antikörpern verbindet und es so zur Freisetzung von Histamin und anderen juckreizauslösenden Mediatoren kommt (ZUR et al., 2002).

Andere Theorien sind die Induktion von T-Suppressorzellen, eine Reduktion des IgE-Levels und eine Verminderung der Basophilen, Mastzellen und Mediatorenfreisetzung. Jedoch korrelieren nur wenige erforschte Parameter mit dem klinischen Verlauf (WALTON ANGARANO & MACDONALD, 1992; NUTTALL, 1998). Weitere Hypothesen haben eine Veränderung im Verhältnis der Th1/Th2 Zellen, eine Produktion anti-idiotyper Antikörper (WALTON ANGARANO & MACDONALD, 1992; ZUR et al., 2002), verminderte Endorganreaktivität oder eine Kombination dieser Mechanismen als Grundlage (ZUR et al., 2002).

### 3.3. Durchführung der Immuntherapie

Die Immuntherapie setzt sich immer aus einer Initialphase und einer Erhaltungsphase zusammen. Dabei werden in der Initialphase anfänglich niedrigste Mengen eines Allergens in steigender Dosierung alle zwei bis sieben Tage bis zum Erreichen der Maximaldosis verabreicht. Diese bestimmte Menge an Allergen wird während der Erhaltungsphase alle fünf bis zwanzig Tage injiziert. Die Abstände zwischen den Injektio-

nen sind sowohl in der Initial- als auch in der Erhaltungsperiode abhängig von Protokoll und Allergenextraktformulierung (SCOTT et al., 2001).

Es wurden in der Veterinärmedizin noch keine Versuche unternommen, Immuntherapieprotokolle zu standardisieren oder ihre Erfolge zu vergleichen. (GRIFFIN & HILLIER, 2001; SCOTT et al., 2001). ROSSER (1998) konnte jedoch zeigen, dass bei einem individuell an den Patienten angepassten Protokoll die Erfolgsrate über der des starren Protokolls lag.

Es stehen verschiedene Allergenextraktaufbereitungen zur Verfügung. Wässrige Allergenlösungen werden in den USA häufig eingesetzt und erfordern eine relativ häufige Frequenz der Applikation mit einer geringen Dosis. Demgegenüber stehen Emulsionsallergene (Allergene in Propylenglycol, Glycerin oder Mineralöl), die aufgrund einer langsamen Absorptionsgeschwindigkeit weniger oft appliziert werden müssen. Die Gruppe der Aluminium-Adsorbat Allergenextrakte nimmt eine Intermediärstellung ein (MUELLER & JACKSON, 2003).

Die subkutane Injektion der Allergenextrakte stellt die übliche Form der Immuntherapie dar. Jedoch wurden auch schon Versuche unternommen, sie oral oder intrakutan zu verabreichen (GRIFFIN & HILLIER, 2001).

Es liegen widersprüchliche Angaben über den Einfluss der in der Lösung enthaltene Allergenanzahl oder die Allergendosis vor. Auch über den Einfluss der folgenden Parameter auf den Erfolg der Immuntherapie gibt es unterschiedliche Berichte: Alter bei Therapiebeginn, Alter bei Allergiebeginn, Dauer der Erkrankung bis zu Beginn der Immuntherapie, Anzahl der positiven intrakutanen Testreaktionen, Stärke der intradermalen Testreaktionen und Art des Allergens, auf das der Patient allergisch ist (GRIFFIN & HILLIER, 2001).

Obwohl ROSENBAUM *et al.* (1996) berichten, dass Pilzsporen zu einem Verlust der biologischen Aktivität von Kräuter- und Gräserpollen führen können, fehlen Studien, die die Relevanz dieser und anderer Wechselwirkungen bei Allergenmischungen untersucht haben (GRIFFIN & HILLIER, 2001).

### **3.4. Nebenwirkungen der Immuntherapie**

Nebenwirkungen treten selten auf und äußern sich zumeist in leichten Reaktionen wie einer Verstärkung der klinischen Symptome für wenige Stunden bis zu einigen Tagen oder lokalen Reaktionen (Ödeme mit oder ohne Schmerz oder Juckreiz) (NUTTALL, 1998; BETTENAY, 2000; SCOTT et al., 2001). Zudem zeigte ROSSER (1998), dass sich diese Symptome beim Hund durch eine Dosisveränderung beeinflussen lassen und auch BETTENAY (2000) beschreibt den verstärkten Juckreiz und die Verschlimmerung der Dermatitis bei der Katze als dosisabhängig. Als eine schwere Nebenwirkung kann die Anaphylaxie und Schock auftreten (BETTENAY, 2000).

**Allergen-specific immunotherapy for canine atopic dermatitis: Therapeutic outcome in 117 cases**

B. Schnabl, S. V. Bettenay, K. Dow, R. S. Mueller

B. Schnabl, TÄ

S. V. Bettenay, BVSc (hons), DipEd, MACVSc, FACVSc

K. Dow

R.S. Mueller, Dr.med.vet., Dr.med.vet.habil., MACVSc, DipACVD, FACVSc

Animal Skin & Allergy Clinic, 70 Blackburn Road, Mount Waverley, VIC 3149, Australia

Dr. Schnabl's and Dr. Mueller's present address is Medizinische Tierklinik, Veterinärstr. 13, 80539 München, Germany, Dr. Bettenay's current address is Schäftlarn Weg 1, 82041 Deisenhofen, Germany.

Key words: canine – atopic dermatitis - allergens – immunotherapy – moulds

Veterinary Record, zur Veröffentlichung angenommen.

**Summary**

One hundred and seventeen dogs with atopic dermatitis treated with allergen-specific immunotherapy were included in this retrospective study. After up to 48 months of immunotherapy, the treatment success was determined. Excellent response (remission with exclusive immunotherapy) was noted in 18 dogs (15.4%). A good response (more than 50 % reduction in medication and improvement of clinical signs) was found in 57 patients (48.7%). A mild and poor response was seen in 24 (20.5%) and 18 (15.4%) of the dogs respectively. Mould antigens in the allergen extract were stored in a separate vial and the success rate of immunotherapy including mould antigens increased dramatically compared to an earlier study where mould and pollen antigens were combined in one vial. Variables such as age of disease onset, age of immunotherapy onset, duration of disease prior to immunotherapy, antigen type (pollen, moulds or dust mites) and the test performed to identify offending allergens in these patients (serum testing for allergen-specific IgE or intradermal testing) did not influence the success rate significantly in this study.

## Introduction

Canine atopic dermatitis is a common disease in small animal practice (Scott and Paradis 1990). It is most commonly treated with glucocorticoids, antihistamines and fatty acid supplementation (Olivry and Mueller 2003), but to date the only specific treatment is allergen-specific immunotherapy (Griffin and Hillier 2001). In recent years a number of studies have documented the efficacy of this treatment (Gosselin and others 1983, Mueller and Bettenay 1996, Nuttall 1996, Scott and others 1993, Walton Angarano and Macdonald 1992, Willemse and others 1984, Zur and others 2002). Allergen-specific immunotherapy is not associated with the adverse effects commonly seen with administration of glucocorticoids and has a higher efficacy than antihistamines, fatty acids or shampoo therapy (Mueller and others 2004, Paterson 1994, Scott and others 2001).

The success rate of allergen specific immunotherapy in human medicine is influenced by a number of factors such as age of the patient and duration of disease prior to immunotherapy (Des Roches and others 1996, Durham and others 1999). In veterinary medicine, little is known about such factors and available data is often controversial. A decade ago, mould proteases were reported to degrade pollen antigens in allergen extracts (Esch 1992, Rosenbaum and others 1996). Thus, human allergists currently advise against mixed extracts of pollen and mould antigens (Joint Task Force on Practice Parameters 2003, Nelson 2004). In a previous report, the success rate of immunotherapy with extract containing mould antigens as well as pollen antigens was very low (Mueller and Bettenay 1996). Whether this was due to the degradation of pollen antigens by mould proteases or due to other factors is unknown. Because of this finding and the recently published evidence on the degrading activity of mould proteases, these antigens were dispensed in a separate vial in all allergen extracts including mould antigens in the authors' referral dermatology practice.

The purpose of this retrospective study was to determine if efficacy of allergen-specific immunotherapy with extracts containing mould allergen could be increased with storage of mould spores in separate vials to protect other allergens. In addition, the study aimed at providing further information on the influence of age of disease onset, duration of disease prior to and age at start of immunotherapy, type of



test used to identify offending allergens (serum testing for allergen-specific IgE or intradermal testing) and the number of allergens included in the extract.

### **Materials and Methods**

This retrospective study included 117 dogs with canine atopic dermatitis treated with allergen-specific immunotherapy. The dogs were diagnosed with atopic dermatitis based on clinical history, physical examination and the ruling out of differential diagnoses such as food adverse reaction, scabies or microbial infections as described previously (Mueller 2000, Scott and others 2001). Offending allergens were identified with intradermal testing, in vitro testing for allergen-specific IgE, or both.

Intradermal allergy testing was performed by injecting 0.05 ml of aqueous allergen extracts into clipped skin on the lateral thorax as previously described (Mueller and Bettenay 1996). Reactions were graded from 0 to 4 compared to a negative control, a solution of 0.04% potassium phosphate, 0.11% sodium phosphate, 0.50% sodium chloride and 0.40% phenol (Sterile diluent for allergenic extracts, Greer Laboratories, Lenoir, NC, USA) and a positive control, histamine phosphate 0.275 mg/mL (Histatrol, Center Laboratories, Port Washington, NY, USA). Reactions graded 2 or stronger were considered positive. Allergen-specific IgE in the serum was determined by an enzyme-linked immunoassay in a commercial laboratory (Dermcare-Vet, Brisbane, Australia).

Allergens were included in the extract used for immunotherapy, if exposure correlated well with clinical history. For all patients, 2000 protein nitrogen units (PNU) of each offending allergen were included in the extract. When moulds were to be included in the formulation, they were stored in a separate vial from pollen and house dust mite antigens. When dogs reacted to more than 20 allergens, owners were given the choice of including the most relevant allergens for this patient (based on history of exposure and clinical signs) and conducting allergen-specific immunotherapy with one vial as reported previously (Mueller and Bettenay 1996) or including all offending allergens and receiving two vials. In the latter protocol, two injections were administered to the patient each time.

In the induction period, patients received weekly injections with gradually increasing amounts and concentration of allergens starting with 0.2 ml of an extract

containing between 40 and 580 PNU/ml (depending on the number of allergens included). The maintenance protocol typically involved injection of 1.0 ml of allergen extract containing between 4000 and 58,000 PNU/ml every 3 weeks, although frequency and total dose of the injections were modified depending on the patient's individual response as previously reported (Mueller and Jackson 2003).

Responses were graded as excellent, good, mild or poor. An excellent response was classified as complete remission with no other medications. A good response led to improvement in clinical signs and reduction of medications by more than 50 %. In a dog with a mild response minor improvement was achieved, but concurrent medication could not be decreased. A poor response was no clinical change in the condition or a deterioration of the patient. After a follow-up period of at least 12 months, owners completed a questionnaire with details of the duration of disease prior to immunotherapy, duration of immunotherapy and duration of therapy until clinical benefit was noted. The questionnaire was sent out in late spring/early summer to evaluate dogs with seasonal disease at the height of their disease cycle. Pruritus was determined using a visual analogue scale with one end of the scale reflecting no pruritus at all and the other end severe and constant pruritus. Subjective evaluations by the owners were then quantitated. Medications given were recorded before starting immunotherapy and at the time of completion of the questionnaire. Data obtained from owners was confirmed by evaluating the patients' medical records where possible. Age of disease onset and age of the patient were determined from the medical records. The number and type of allergens included in the immunotherapy extract and the average intake of prednisolone/prednisone in the month before immunotherapy and in the month prior to questionnaire completion were also recorded.

The success rate of allergen-specific immunotherapy was determined for the different age groups (< 3 years of age, 3-6 years of age, > 6 years of age), in patients where offending allergens were identified by intradermal testing versus serum testing for allergen-specific IgE, and in dogs with different disease durations before immunotherapy (<1 year of age, 1-3 years, 3-6 years and > 6 years of age). Similarly, the success rate of immunotherapy with the different types of allergens was compared (pollens, moulds and dust mites). For this comparison, all dogs receiving an allergy extract containing a specific antigen (a pollen, dust mite or mould) were included in

the respective group. Furthermore, it was determined, how long patients received immunotherapy until any benefit of treatment became apparent and if there were differences in time of response in other evaluated variables such as the type of test and between antigen types.

A Fisher's exact test was used to determine if there was a difference in success rates between the individual groups and a P-value of  $< 0.05$  was considered statistically significant. This test was performed comparing excellent responders only as well as the dogs with either an excellent or a good response.

## Results

Of the 117 dogs included in the study, 86 underwent intradermal testing. In 27 dogs offending allergens were identified with serum testing of allergen-specific IgE and in 4 dogs the two diagnostic methods were combined. The average age of the dogs at disease onset was 8.3 months (range 1-94 months), the average age at the beginning of immunotherapy was 28.9 months (range 6-149 months).

Details of the success rates and other variables are listed in figures 1-7. Eighteen dogs had an excellent response (15,4 %) and were in complete remission with exclusive allergen-specific immunotherapy. Fifty-seven dogs (48,7%) showed a good response with more than 50 % reduction in medication and improvement of clinical signs. Thus, 75 patients (64.1%) had an overall satisfactory response compared to 42 (35.9 %) who had only little (24 dogs or 20.5%) or no benefit (18 patients or 15.4%).

When comparing the dogs undergoing immunotherapy with good or excellent response based on intradermal testing with those where offending allergens were identified by serum testing of allergen-specific IgE (Figure 1), there was no significant difference.

In the 107 dogs receiving only one vial with allergen extract (or two vials due to the separation of moulds from pollens and dust mites), the number of allergens included ranged from 2-19 (Figure 2). In 10 dogs with multiple vials of allergen extract due to the high number of included allergens, the range was 22-29. Comparing the group of patients receiving allergen extract with  $< 20$  allergens with dogs receiving  $> 20$  allergens, excellent or good response was seen in 63,6 % and 70% respec-

tively, this difference was not statistically significant. When dogs receiving immunotherapy with >20 allergens were compared with those 27 patients that received <20 allergens, but had >20 positive reactions on skin or serum testing, the rate of excellent or good response was 70% versus 51.9%, this difference again was not statistically significant.

Success rates with immunotherapy containing pollens versus dust mites versus moulds (Figure 3) were not significantly different, when comparing the dogs with excellent response as well as good or excellent responses. In the majority of our patients, benefits of therapy became apparent after 2-5 months, although some patients improved faster.

In 116 patients, it was possible to ascertain when during treatment immunotherapy led to improvement (Figure 4). There was no significant difference in the time to response between the dogs undergoing immunotherapy regardless of the various antigen groups (pollens, moulds and dust mites) or immunotherapy based on intradermal testing versus serum testing for allergen-specific IgE.

The mean prednisone/prednisolone intake decreased from 1.2 mg/kg/week to 0.4 mg/kg/week (Figure 8) in the 22 patients reportedly receiving glucocorticoids at the time of study completion. Glucocorticoids had been administered to 18 more dogs at the beginning of immunotherapy, but could be discontinued during therapy due to clinical improvement of the patients.

## Discussion

In our study, 64,1% of the patients showed substantial improvement and good to excellent response to allergen-specific immunotherapy. These results are comparable to those seen in previous studies with similar evaluation criteria and duration of follow-up. In one of the earliest veterinary studies, 77,3 % of 132 patients responded favourably (Nesbitt 1978). A prospective double-blinded, placebo-controlled study reported 59% of the 27 patients with significant improvement (Willemse and others 1984). In a retrospective American study, 60% of dogs improved by 50% or more (Scott and others 1993). In a previous study performed at the same practice by two of the authors using the same grading system and aqueous allergens, the success rate was slightly lower (Mueller and Bettenay 1996). In a recent retrospective study, 52%

of 169 patients showed more than 50 % improvement with reduced medical treatment (Zur and others 2002). Further studies regarding the success rate of allergen-specific immunotherapy have been published, but evaluation criteria were either very different from the criteria above or unclear (Gosselin and others 1983, Scott 1981, Walton Angarano and Macdonald 1992), so that comparison was not attempted here.

In this study, no significant difference was seen between the efficacy of immunotherapy based on allergen-specific IgE testing and intradermal testing. In the past, IgE testing frequently resulted in an increased number of positive reactions, which was interpreted as increased sensitivity by some authors (Sousa and Norton 1990) and as false-positive reactions by others (Griffin and others 1990). In support of the latter, serum testing of dogs with nonatopic skin diseases was reported to be positive to numerous allergens (Griffin 1989). However, in some previous reports allergen-specific immunotherapy showed the same success rate when extracts were formulated based on serum testing of allergen-specific IgE or on intradermal testing respectively (Scott and others 1993, Zur and others 2002). Advanced technology and monoclonal antibodies have improved the correlation between serum testing of allergen-specific IgE and intradermal testing (Mueller and others 1999). Nevertheless, there remains a wide agreement in the veterinary dermatology community that a diagnosis of atopic dermatitis must be made before intradermal or serum testing is performed (Mueller and Jackson 2003, Scott and others 2001). Selection of the allergens to be included in the extract for immunotherapy needs to be based on test results as well as clinical exposure and history of the individual patient (Mueller and Jackson 2003, Scott and others 2001).

Mould proteases are reported to degrade pollen allergens when stored in the same vial (Esch 1992, Rosenbaum and others 1996). This degradation occurs rapidly and is the basis for the recommendation in human medicine to store mould allergens separately from pollen allergens (Joint Task Force on Practice Parameters 2003, Nelson 2004). However, whether the relevant mechanism is via the destruction of relevant epitopes, thus decreasing immunogenicity is not known for individual allergens. In a previous study evaluating immunotherapy, the success rate of extracts containing mould antigens was dramatically reduced compared to that of immunotherapy with exclusive pollen or dust mite allergens (Mueller and Bettenay 1996). This could be

interpreted as evidence for a reduced immunogenicity of vaccines containing mould spores and together with the above mentioned degradation studies was the reason for a change in extract formulation at the authors' practice. Mould antigens for immunotherapy were subsequently dispensed in separate vials. In this study, the success rate of extracts containing mould antigens was increased and comparable with that of other allergen types. This may be interpreted as clinical evidence for the prevention of antigen degradation through the separation of the antigens, but further studies using RAST or ELISA inhibition are needed to clarify this hypothesis.

In a German study the combination of allergens of different types (pollens versus moulds versus dust mites) led to a lower success rate than administration of immunotherapy formulated from just one allergen type (Heil-Franke and Hunsinger 2002). Comparing immunotherapy with extract containing exclusively dust mites with exclusive pollen immunotherapy, there was not much difference. Statistical evaluation was not conducted in that study, but when a Fisher's exact test was applied to the data, it failed to show a significant difference in response rate between groups. In a British study, there was no difference in response to allergen extract containing dust mites versus pollens (Nuttall 1996). Our data provides further evidence against statistically significant differences between immunotherapy with different antigen types.

In a study by Walton Angarano and MacDonald, a higher volume of allergens led to an increased success rate (Walton Angarano and Macdonald 1992). However, patients were only followed for 8 months and the difference was not significant, when a Fisher's exact test was applied to the data provided in that study. In contrast, three other studies claimed a decreased response with an increased number of allergens (Heil-Franke and Hunsinger 2002, Nesbitt and others 1984, Zur and others 2002). The latter two were evaluated statistically (Nesbitt and others 1984, Zur and others 2002). In addition, it was not clear in any of these studies, if the increased or decreased response rate was due to the fact that patients reacted against a high number of allergens in the first place or if the amount of allergens in the immunotherapy extract for treatment of the hypersensitivities was responsible. One author suggested, that the actual amount of protein nitrogen units was more relevant than the number of allergens included in the extract (Nesbitt and others 1984). In our study, dogs with a

large number of allergens in the immunotherapy extract were compared with two other groups. Firstly, they were compared with those dogs treated with a smaller number of allergens. Then they were compared with dogs, which had a large number of positive reactions on serum or intradermal testing but in which only those allergens considered the most relevant for the individual patient were included in the extract. The number of allergens included in the extract seemed to have no significant influence on the therapeutic outcome. As a large number of allergens equalled a large amount of protein nitrogen units in our study, these findings are in contrast to an early study (Nesbitt and others 1984). However, more recent studies had similar results to the findings reported here (Nuttall 1996, Scott and others 1993, Walton Angarano and Macdonald 1992).

Disease onset and age at beginning of allergen-specific therapy did not seem to affect response rate in this study. Most other studies are in agreement that age of disease onset (Mueller and Bettenay 1996, Nuttall 1996, Zur and others 2002) and age at beginning of immunotherapy (Mueller and Bettenay 1996, Nesbitt 1978, Schulz and Nagylaki 1990, Scott 1981) do not influence success rate. In contrast, it has been stated previously that dogs > 5 years of age at onset of clinical signs had a worse prognosis than those with a younger disease onset (Scott and others 1993). The reason for this discrepancy is unclear. However, the number of patients with disease onset in older age, if stated, was very small in all studies. In one study a tendency for lower response in older dogs was claimed despite the lack of statistical significance (Zur and others 2002). Another report mentioned a lower success rate for dogs between 9 and 10 years of age (Heil-Franke and Hunsinger 2002), but in dogs older than 10 years the number of responders increased as well as the number of dogs deteriorating with immunotherapy. The authors speculated on an aging immune system as the possible cause for this finding.

In one study, a lower success rate was reported for dogs having clinical signs for more than 61 months (Nuttall 1996). In contrast, the findings of this study provide more evidence for the lacking influence of disease duration prior to therapy on the success rate and agree with the results of other previous studies (Gosselin and others 1983, Zur and others 2002).

A rapid improvement with immunotherapy is important for owner compliance and has significant impact on the well-being of the patient. Questionnaires specifically inquired about the time of first improvement of therapy. This information was compared with information found in medical records. The majority of our patients improved after 2-5 months which confirms the findings of other studies (Gosselin and others 1983, Scott 1981). Rush protocols lead to a more rapid response in humans and have been introduced in veterinary dermatology (Macdonald 1999, Mueller and others 2001). In a double blinded, randomized study, rush immunotherapy led to faster clinical response than conventional immunotherapy (Mueller and others 2004). None of the dogs in this study underwent rush protocols.

A reduction or cessation of glucocorticoid therapy is widely accepted as a desirable outcome of allergen-specific immunotherapy (Scott and others 2001). The average dose of prednisolone was reduced from 1.2 mg/kg/week to 0.4 mg/kg/week in the patients receiving this type of medication and the number of patients requiring prednisolone at the completion of the study decreased to nearly half of the original number. This may be interpreted as further evidence of the beneficial effects of immunotherapy even for animals that did not achieve remission with this therapy alone. It is interesting to note, that the weekly dose used in most of these patients is much lower than what is usually reported as effective treatment for canine atopic dermatitis (Scott and others 2001). This may be due to the fact, that many dogs received concurrent antihistamines and fatty acid supplementation reported to decrease the need for glucocorticoids (Paterson 1995, Scott and Miller 1990).

In conclusion, it seems prudent to separate mould antigens from pollen antigens, when performing allergen-specific immunotherapy. This is based on the greatly improved response rate with separation compared to previous findings with otherwise identical allergens, protocols and clinical grading of improvement (Mueller and Bettenay 1996) and the reports of the influence of mould proteases on pollen antigens (Esch 1992, Rosenbaum and others 1996). Immunotherapy with pollen, mould and dust mite antigens seems to have the same response rate. Furthermore, this study provided more evidence that type of testing (serum testing for allergen-specific IgE versus intradermal testing), age of disease onset, duration of clinical signs prior to and age at the beginning of immunotherapy do not influence the therapeutic outcome

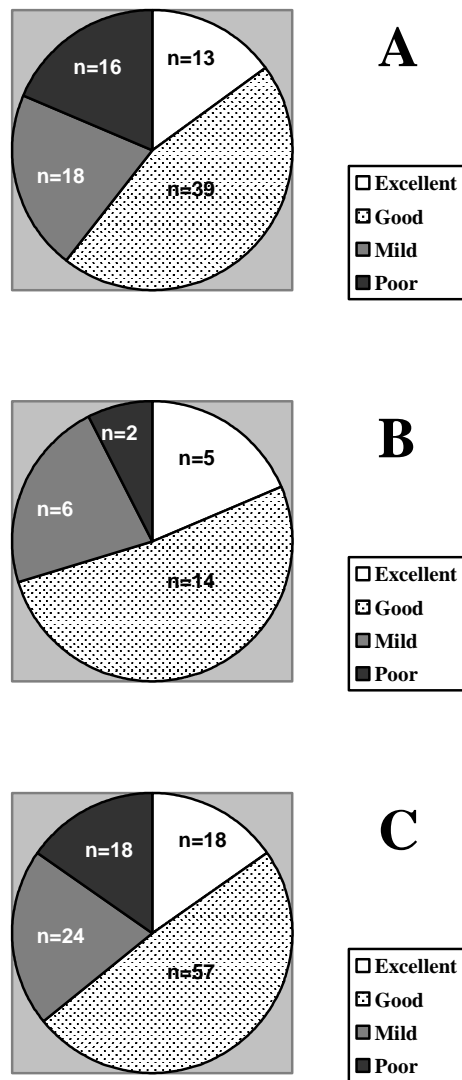


significantly. Similarly, the number of allergens included does not seem to lead to a significantly higher success rate. Based on new evidence in human and veterinary medicine, possible increases in success rates of immunotherapy may be achieved by modifying protocols (Mueller and others 2001), but further studies will be needed to confirm these findings.

**Acknowledgement**

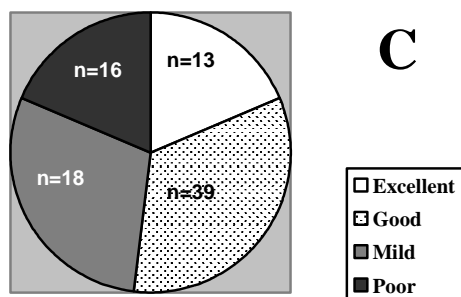
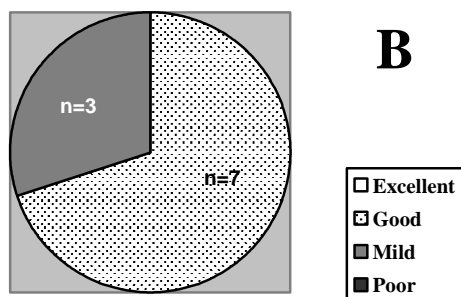
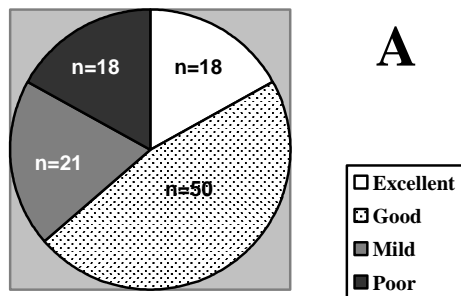
The authors would like to thank Wendy Tan for her technical assistance.

**Figure 1:** Success rates of immunotherapy based on intradermal testing (ID) (A, n=86) and in vitro testing for allergen specific IgE (IgE) (B, n=27) and overall success (C, n=117)\*.

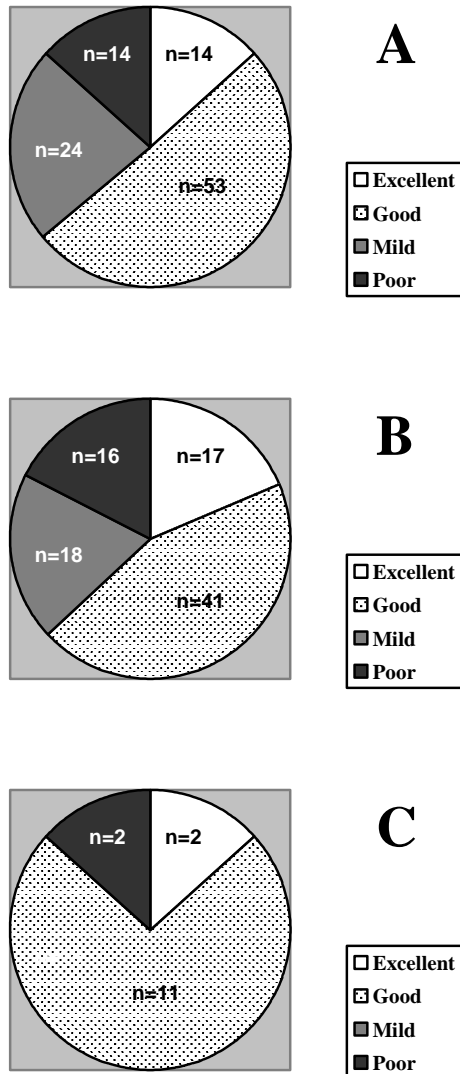


\* Four patients underwent intradermal testing as well as testing for allergen-specific IgE and are not included in chart A and B

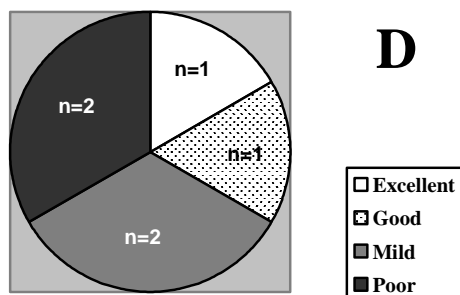
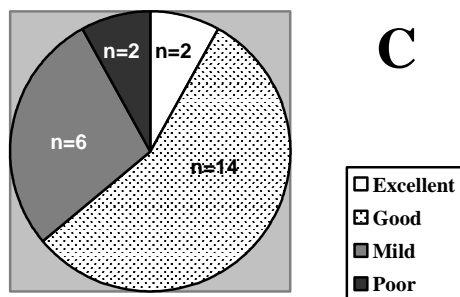
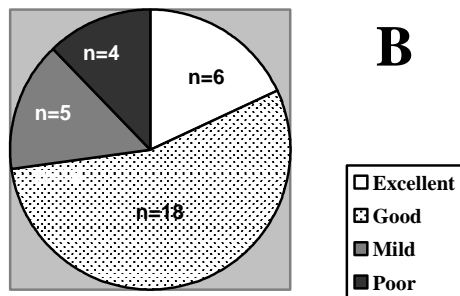
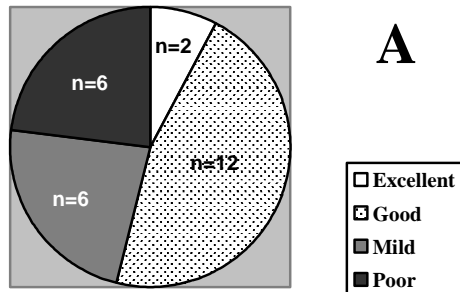
**Figure 2:** Success rates of all patients receiving one vial (or two vials when mould antigens were in an extra vial) with < 20 allergens ( 2-19) (A, n= 107), two vials with >20 allergens (22-29) (B, n=10) and patients receiving one vial (or two when mould separated in an extra vial) but more than 20 allergen reactions in ID test (C, n=27).



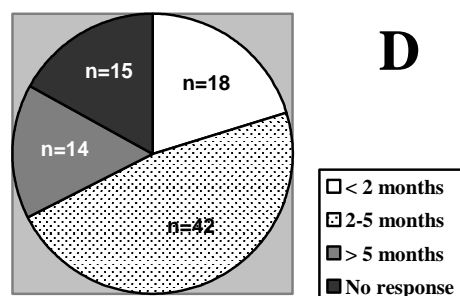
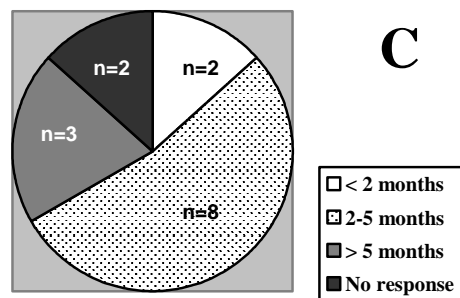
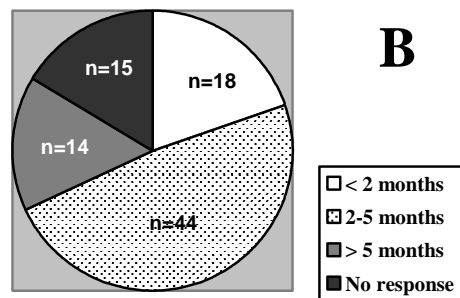
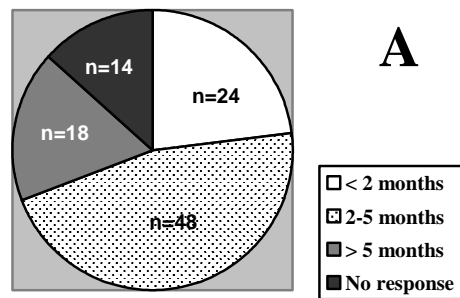
**Figure 3:** Success rates of patients receiving allergen extracts containing pollen (A, n=105), dust mites (B, n=92) and moulds (C, n= 15).

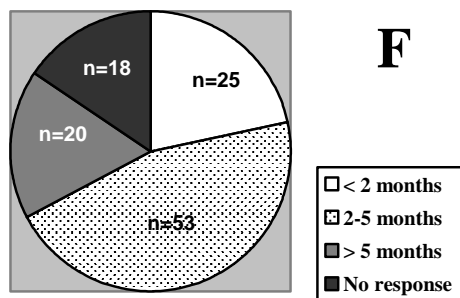
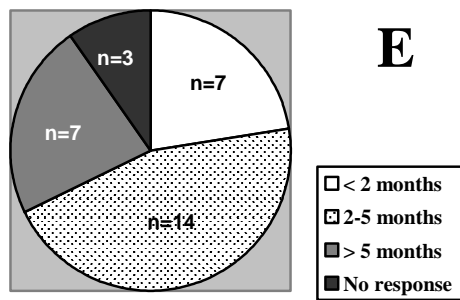


**Figure 4:** Success rates of patients with different known disease duration before immunotherapy (A: < 1 year, B: 1-3 years, C: 3-6 years, D: > 6 years)

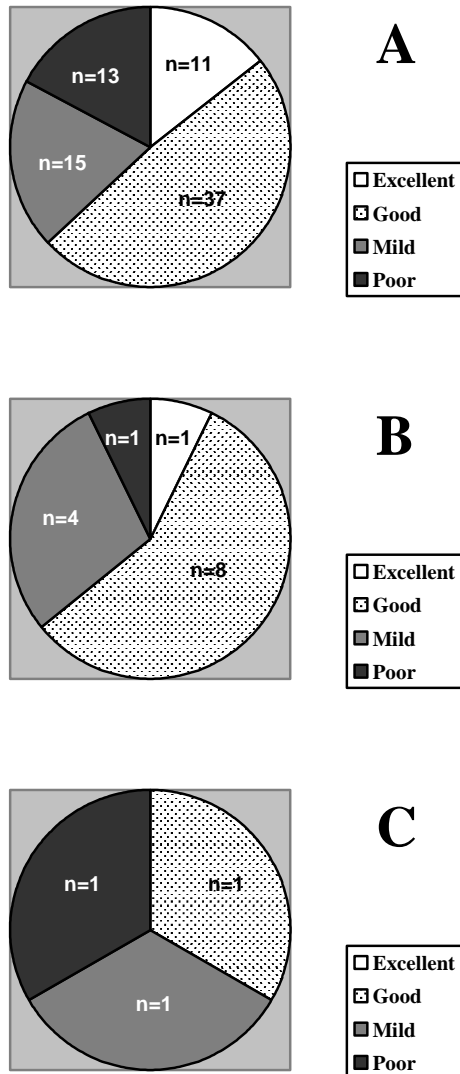


**Figure 5:** Duration until improvement in patients receiving immunotherapy (A: Pollen B: Dust mites, C: Moulds, D: ID-test based extract, E: IgE-test based extract, F: total)



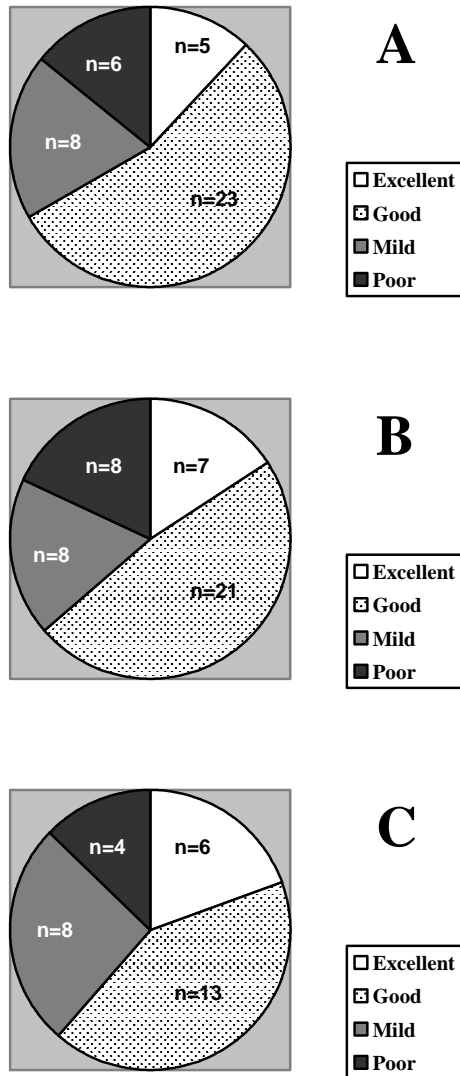


**Figure 6:** Success rates of patients with known disease onset at different ages (A: < 3 years, B: 3-6 years, C: > 6 years)





**Figure 7:** Success rates of patients starting immunotherapy at different age (A: < 3 years, B: 3-6 years, C: > 6 years)



## References

DES ROCHES, A., PARADIS, L., KNANI, J., HEJJAOU, A., DHIVERT, H., CHANEZ, P. & BOUSQUET, J. (1996) Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* **51**, 430-433

DURHAM, S. R., WALKER, S. M., VARGA, E. M., JACOBSON, M. R., O'BRIEN, F., NOBLE, W., TILL, S. J., HAMID, Q. A. & NOURI-ARIA, K. T. (1999) Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *New England Journal of Medicine* **341**, 468-475

ESCH, R. E. (1992) Role of proteases on the stability of allergenic extracts. *Arbeiten aus dem Paul Ehrlich Institut (Bundesamt fuer Sera und Impfstoffe) zu Frankfurt am Main* **85**, 171-177

GOSSELIN, Y., MALO, D., PAPAGEORGES, M. & CHALIFOUX, A. (1983) Intradermoreaction and hyposensitization in canine atopy. *Canadian Veterinary Journal* **24**, 101-104

GRIFFIN, C. E. (1989) RAST and ELISA testing in canine atopy. In *Current Veterinary Therapy X*. Ed R.W. KIRK. Philadelphia, W.B. Saunders. pp 592-595

GRIFFIN, C. E. & HILLIER, A. (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **81**, 363-383

GRIFFIN, C. E., MORIELLO, K. A. & DEBOER, D. J. (1990) The effect of serum IgE on an in vitro ELISA test in the normal canine. In *Advances in Veterinary Dermatology*. Eds C.TSCHARNER, R.E.W. HALLIWELL. London, Baillière Tindall. pp 137-144

HEIL-FRANKE, G. & HUNSINGER, B. (2002) Spezifische Immuntherapie (SIT) beim Hund: Einfluss von Tieralter, Art und Anzahl der Allergene. *Kleintierpraxis* **47**, 453-512

Joint Task Force on Practice Parameters (AAAAI, ACAAI, JCAAI) (2003). Allergen immunotherapy: a practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 90:1-40.

MACDONALD, J. M. (1999) Rush hyposensitization in the treatment of canine atopy. In *Proceedings of the 15th Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology/ American College of Veterinary Dermatology*; pp 95-97

MUELLER, R. S. (2000) The pruritic dog. In *Dermatology for the Small Animal Practitioner*. Jackson, TetonNewMedia. pp 53-57

MUELLER, R. S. & BETTENAY, S. V. (1996) Long-term immunotherapy of 146 dogs with atopic dermatitis - a retrospective study. *Australian Veterinary Practitioner* **26**, 128-132

MUELLER, R. S., BETTENAY, S. V. & TAN, W. (2001) Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. *American Journal of Veterinary Research* **62**, 307-311

MUELLER, R. S., BURROWS, A. & TSOHALIS, J. (1999) Comparison of intradermal testing and serum testing for allergen-specific IgE using monoclonal IgE antibodies in 84 atopic dogs. *Australian Veterinary Journal* **77**, 290-294

MUELLER, R. S., FIESELER, K. V., FETTMAN, M., ZABEL, S., ROSYCHUK, R. A. W., OGILVIE, G. K. & GREENWALT, T. L. (2004) Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *Journal of Small Animal Practice* **45**, 293-297

MUELLER, R. S. & JACKSON, H. (2003) Atopy and food adverse reaction. In BSAVA Manual of Small Animal Dermatology. Eds A.P. FOSTER, C.S. FOIL. Quedgeley, British Small Animal Association. pp 125-136

NELSON, H.S. (2004) Preparing and mixing allergen vaccines In: Allergens and Allergen Immunotherapy 3rd ed. (RF Lockey, SC Bukantz, J Bousquet eds). New York: Marcel Dekker: 457-479.

NESBITT, G. H. (1978) Canine allergic inhalant dermatitis: A review of 230 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **172**, 55-60

NESBITT, G. H., KEDAN, G. S. & CACIOLO, P. (1984) Canine atopy. Part II. Management. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* **6**, 264-278

NUTTALL, T. J. (1998) Retrospective survey of hyposensitization therapy. *Veterinary Record* **143**, 139-142

OLIVRY, T. & MUELLER, R. S. (2003) Evidence-based veterinary dermatology: A systematic review on the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* **14**, 121-146

PATERSON, S. (1994) Use of antihistamines to control pruritus in atopic dogs. *Journal of Small Animal Practice* **35**, 412-419

PATERSON, S. (1995) Additive benefits of EFAs in dogs with atopic dermatitis after partial response to antihistamine therapy. *Journal of Small Animal Practice* **36**, 389-394

ROSENBAUM, M. R., ESCH, R. E. & SCHWARTZMAN, R. M. (1996) Effects of mold proteases on the biological activity of allergen pollen extracts. *American Journal of Veterinary Research* **57**, 1447-1452

SCHULZ, K. & NAGYLAKI, T. (1990) Experience with hyposensitization. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **196**, 1910-1911

SCOTT, D. W. (1981) Observations on canine atopy. *Journal of the American Animal Hospital Association* **17**, 91-100

SCOTT, D. W., MILLER, W. H. & GRIFFIN, C. E. (2001) Canine atopic dermatitis. In *Small animal dermatology*. 6<sup>th</sup> edn. Philadelphia, W. B. Saunders. pp 574-601

SCOTT, D. W. & MILLER, W. H. J. (1990) Nonsteroidal management of canine pruritus: Chlorpheniramine and a fatty acid supplement (DVM Derm Caps) in combination, and the fatty acid supplement at twice the manufacturer's recommended dosage. *Cornell Veterinarian* **80**, 381-387

SCOTT, D. W. & PARADIS, M. (1990) A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: small animal clinic, University of Montreal, St Hyacinthe, Quebec (1987-1988). *Canadian Veterinary Journal* **31**, 830-835

SCOTT, K. V., WHITE, S. D. & ROSYCHUK, R. A. W. (1993) A retrospective study of hyposensitization in atopic dogs in a flea-scarce environment. In *Advances in veterinary dermatology*. Eds P.J. IHRKE, I. S. MASON. S.D. WHITE. New York, Pergamon Press. pp 79-87

SOUSA, C. A. & NORTON, A. L. (1990) Advances in methodology for diagnosis of allergic skin disease. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* **20**, 1419-1427

WALTON ANGARANO, D. & MACDONALD, J. M. (1992) Immunotherapy in canine atopy. In *Current Veterinary Therapy XI*. Ed J. D. BONAGURA. Philadelphia, W. B. Saunders. pp 505-508

WILLEMSE, A., VAN DEN BROM, W. E. & RIJNBERK, A. (1984) Effect of hyposensitisation on atopic dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **184**, 1277-1280

ZUR, G., WHITE, S. D., IHRKE, P. J., KASS, P. H. & TOEBE, N. (2002) Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 169 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part II. Response to hyposensitization. *Veterinary Dermatology* **13**, 103-111

## **Allergenspezifische Immuntherapie (Desensibilisierung) bei der Katze - Vier Fälle und eine Literaturübersicht**

**Allergen-specific immunotherapy (desensitisation) in the cat – Four cases and literature review**

Britta Schnabl

Ralf S. Mueller

Aus der Animal Skin & Allergy Clinic, Mount Waverly, Australien

Tierärztliche Praxis, zur Veröffentlichung angenommen

**Schlüsselworte:** Katze – Allergie - atopische Dermatitis – Allergene – Immuntherapie

### **Zusammenfassung**

**Gegenstand und Ziel:** Die atopische Dermatitis ist eine häufige Hauterkrankung der Katze. Ihre Symptome, Diagnose und Therapie werden beschrieben.

**Material und Methoden:** Bei vier Katzen wird aufgrund der klinischen Symptome, die sich als miliare Dermatitis, Alopezie, Juckreiz sowie verschiedene Formen des eosinophilen Granulomkomplexes äußerten, sowie des Ausschlusses anderer möglicher Ursachen und nach intrakutanem Allergie-Test eine feline atopische Dermatitis diagnostiziert und mit Immuntherapie (Desensibilisierung) behandelt.

**Ergebnisse:** Bei zwei Katzen konnte das Krankheitsbild klinisch in Remission gebracht werden, während bei den beiden anderen Katzen das Bild nicht ausreichend gebessert werden konnte, wobei auch die Besitzer-Compliance eine gewisse Rolle gespielt haben mag.

**Schlussfolgerung:** Die allergen-spezifische Immuntherapie ist auch bei der Katze wegen der häufigen Schwierigkeiten bei der Tabletteneingabe eine mögliche Behandlungsalternative gegenüber Immunsuppressiva, Antihistaminika oder Fettsäurensupplementierung.

**Keywords:** Cat – feline – allergy – atopic dermatitis – immunotherapy

### **Summary**

**Allergen-specific immunotherapy (desensitisation) in the cat – Four cases and literature review**

**Objective:** Atopic dermatitis is a common skin disease in cats. Its clinical signs, diagnosis and therapy are described.

**Study design:** In four cats feline atopic dermatitis was diagnosed on the basis of clinical signs, consisting of miliary dermatitis, alopecia, pruritus and different forms of the eosinophilic granuloma complex and after ruling out differential diagnosis. After intracutaneous allergic testing the cats were treated by allergen-specific immunotherapy (desensitisation).



**Results:** Two cats responded to therapy, whereas the other two cats could not be improved sufficiently, possibility due to compliance problems of the owner.

**Conclusions:** Allergen-specific immunotherapy in cats is a possible alternative therapeutic to fatty acid supplementation, immunosuppressives and antihistaminic agents, particularly when considering the difficulties with regular oral tablet administration in this species.

## **Einleitung**

Die atopische Dermatitis ist eine häufige Erkrankung bei Hund und Katze, deren Behandlung symptomatisch mit Glukokortikoiden, Antihistaminika, Fettsäuren und Shampoos erfolgen kann (4,16). Die einzige spezifische Behandlung ist die allergen-spezifische Immuntherapie (2,13,22). Die atopische Dermatitis der Katze ist durch kutane Reaktionsmuster gekennzeichnet, die keinesfalls pathognomonisch sind, sondern durch eine Vielzahl von Ursachen hervorgerufen werden können. Differentialdiagnosen dieser Reaktionsmuster wie miliare Dermatitis, klinisch nicht-entzündliche Alopezie, eosinophiles Granulom oder Juckreiz des Kopfes und Nackens werden in anderen Quellen detailliert abgehandelt (3,14,22). Die Pathogenese der feline atopischen Dermatitis ist weit weniger erforscht als die atopische Dermatitis beim Hund oder gar beim Menschen. Wie beim Hund erfolgt die Diagnose durch eine gezielte Anamnese, die klinische Symptomatik sowie den Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen (3,14,22). Nach erfolgter Diagnose können Katzen mit Glukokortikoiden, Antihistaminika oder Fettsäuren erfolgreich behandelt werden (10,12,14,22). Diese Therapien sind jedoch mit langfristiger Tablettengabe verbunden, die bei Katze und Besitzer häufig weniger Akzeptanz finden. Obwohl Nebenwirkungen von Glukokortikoiden bei der Katze seltener sind als beim Hund, können diese Medikamente langfristig zu schweren Problemen führen und werden zunehmend von Besitzern abgelehnt. Daher ist die allergen-spezifische Immuntherapie für viele Katzen mit atopischer Dermatitis eine wertvolle Alternative. Im Gegensatz zu einer Reihe von Berichten und Studien, die sich mit der Behandlung von atopischer Dermatitis durch allergen-spezifische Immuntherapie beim Hund beschäftigen, gibt es bei der Katze noch wenig Veröffentlichungen über diese Therapie (2,6,9,11,18). Das Ziel dieses Artikels ist es, anhand von 4 Fallbeispielen und einer Literaturübersicht einen Überblick über die allergen-spezifische Immuntherapie bei der Katze zu geben.

## **Fall 1**

Ein 10 Jahre alter europäischer Kurzhaarkater wurde mit der Vorgeschichte einer rezidivierenden Dermatitis und Pododermatitis vorgestellt. Eine bereits im Vorfeld der Überweisung entnommene Biopsie hatte den Befund eosinophiles Granulom er-

geben. Die Diagnose atopische Dermatitis wurde durch Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen gestellt. So führte eine konsequente Flohprophylaxe sowie eine Eliminationsdiät über mehrere Wochen mit Huhn nur zu einer marginalen Verbesserung der klinischen Probleme. Erst mit Prednisolon in einer Dosierung von 3 mg/kg jeden zweiten Tag konnte eine Abheilung erreicht werden. Da bei dem Versuch der Dosisreduktion ein Rezidiv auftrat, musste allerdings mit der Initialdosis weiterbehandelt werden. Weder eines der verwendeten Antihistaminika (Chlorpheniramin 4 mg zweimal täglich, Cyproheptadin 4 mg zweimal täglich und Hydroxyzin 12.5 mg zweimal täglich) noch Fettsäuren führten zur Reduktion der Prednisolondosis. Sechs Wochen nach Absetzen des Prednisolons wurde unter intravenöser Narkose mit Ketamin (5 mg/kg), Valium (0.1 mg/kg) und Xylazin (0.2 mg/kg) ein intrakutaner Allergietest zur Identifizierung der allergieauslösenden Antigene durchgeführt, dabei zeigte der Kater Reaktionen auf 14 Allergene. Starke Reaktionen wurden auf Pollen und Hausstaubmilben festgestellt, mittlere Reaktionen auf Insekten. Basierend auf diesen Ergebnissen und dem Vorbericht wurde eine Immuntherapielösung mit 11 Allergenen aus den Gruppen Pollen, Milben und Insekten hergestellt. Nach Therapiebeginn erhielt er in der Induktionsperiode einmal wöchentlich eine subkutane Injektion mit steigender Konzentration und Menge, beginnend mit 22 Protein Nitrogen Units (PNU) (siehe Tabelle 1). Die Erhaltungsdosis bei diesem Kater wurde nach 4 Monaten erreicht, die langfristig wirksamste Dosis lag bei 11,000 PNU (was 0.5 ml des Allergenextrakts entsprach) und wurde alle 1-2 Wochen gegeben. Eine Besserung der Symptome wurde bereits in den ersten Monaten während der Induktionsperiode festgestellt. Das Ergebnis der Immuntherapie wurde nach einem Beobachtungszeitraum von 42 Monaten aufgrund einer deutlichen Verbesserung der Problematik und einer deutlichen Medikamentenreduktion von der Besitzerin als gut beurteilt.

## Fall 2

Eine 8 Monate alte kastrierte Perser Colour Point Katze wurde aufgrund einer seit 3 Monaten bestehenden chronischen Dermatitis des Gesichtsbereiches mit starkem Juckreiz in der Klinik vorgestellt. Eine antibakterielle Therapie hatte zu einer vorübergehenden Besserung geführt, unter Glukokortikoidgabe war eine deutliche Verbesserung der Symptomatik eingetreten. Aufgrund des Vorberichts wurde als Ursache

der chronischen Dermatitis eine allergische Grunderkrankung vermutet. Differentialdiagnostisch wurde eine Dermatophytose durch eine negative Pilzkultur ausgeschlossen. Eine konsequente Flohprophylaxe mit alle 2 Wochen verwendetem Fipronil (Frontline Spray, Merial) für alle im Haushalt lebende Tiere sowie eine zusätzliche Umgebungsbehandlung brachten keine Verbesserung des klinischen Bildes. Eine Eliminationsdiät mit Känguru und Pferd musste schon nach 2 Wochen wegen Akzeptanzproblemen durch eine kommerzielle, Hühnerfleisch enthaltende Diät sowie Pferdefleisch ersetzt werden und verlief in dieser Form ergebnislos. Von verschiedenen Antihistaminika zeigte nur Chlorpheniramin (4 mg zweimal täglich) eine leichte Wirkung. Daher wurde 3 Wochen nach Absetzen des Antihistaminikums ein intrakutaner Allergietest unter einer wie oben beschriebenen Narkose durchgeführt. Es wurden Reaktionen auf 14 Allergene festgestellt. Basierend auf diesen Ergebnissen und dem Vorbericht wurde eine Immuntherapielösung mit 12 Allergenen, bestehend aus Pollen- und Insektenallergenen, hergestellt. Diese Lösung wurde wie im oben beschriebenen Protokoll appliziert. In der Induktionsperiode erhielt die Katze einmal wöchentlich eine subkutane Injektion mit steigender Konzentration und Menge des Allergenextrakts. Die Erhaltungsdosis von 24,000 PNU (was 1 ml Extrakt entsprach) wurde alle 3 Wochen gespritzt. Da nach 10 Monaten keine Besserung der Symptome und keine Dosisreduktion des Prednisolons (1 mg/kg jeden zweiten Tag) erreicht war, entschloss sich die Besitzerin zum Abbruch der Immuntherapie. Langfristig wurde die Katze erfolgreich mit Cetirizin, einem neueren Antihistaminikum der 2. Generation (5 mg einmal täglich) sowie gelegentlichen Antibiotika und Glukokortikoidgaben behandelt.

### Fall 3

Eine 4 Jahre alte kastrierte europäische Kurzhaarkatze wurde der Klinik vorgestellt, nachdem ein indolentes Ulkus (Abb.1), welches erstmalig vor ca. 9 Monaten aufgetreten war, sich nach chirurgischer Extirpation mit pathohistologischer Untersuchung nach wenigen Wochen wieder neu entwickelt hatte. Der Besitzer lehnte eine Eliminationsdiät ab. Nachdem weder Antibiotikatherapie zur Behandlung der durch Zytologie festgestellten Sekundärinfektion noch eine konsequente Flohkontrolle mit Cythioat (Cyflee, Böhringer Ingelheim), Fipronil (Frontline Spray, Merial) und Umge-

bungsbehandlung mit Methopren eine Verbesserung der Symptomatik brachten, wurde atopische Dermatitis als mögliche auslösende Grunderkrankung vermutet. Weder mit Cyproheptadin (4 mg zweimal täglich), Chlorpheniramin (4 mg zweimal täglich), Terfinadin (15 mg zweimal täglich), Promethazin (10 mg zweimal täglich) noch mit Medroxyprogesteronacetat konnte eine Abheilung erreicht werden. Erst mit zusätzlichem Prednisolon (3 mg/kg jeden zweiten Tag) kam es zu einer langsamen Rückbildung. Das Ulkus trat aber sofort nach Absetzen des Glukokortikoids wieder auf. Daher wurde bei der Katze 6 Wochen nach Beendigung der Glukokortikoidtherapie ein intrakutaner Allergietest durchgeführt, um relevante Allergene zur Bereitung einer Immuntherapielösung zu identifizieren. Das Tier zeigte 28 Reaktionen, wobei starke Reaktionen auf Milben, Pollen und Insekten vorkamen. Aufgrund des Vorberichts wurden 11 Allergene aus den Gruppen Milben, Pollen und Insekten in die Lösung aufgenommen. Die Induktionsdosis begann mit 22 PNU. Als Erhaltungsdosis wurden 22,000 PNU (in 1 ml Extrakt) alle 3 Wochen subkutan injiziert. Als sich nach 8 Monaten noch keine Besserung gezeigt hatte, brach die Besitzerin diese Therapie ab.

#### **Fall 4**

Ein 4-jähriger europäischer Kurzhaarkater, welcher intermittierenden Juckreiz, miliare Dermatitis und Haarverlust zeigte, wurde vorgestellt, nachdem die Besitzer eine vorangegangene und schon über mehrere Monate erfolgreiche Therapie mit Medroxyprogesteronacetat auf Grund von möglichen Nebenwirkungen nicht fortsetzen wollten. Eine konsequente Flohkontrolle mit Imidacloprid alle drei Wochen erbrachte ebenso wie das Antihistaminikum Cyproheptadin (4 mg zweimal täglich) nur eine leichte Besserung. Die Diagnose atopische Dermatitis wurde gestellt und am Krankheitsgeschehen beteiligte Allergene 3 Wochen nach Absetzen des Antihistaminikums durch einen Intrakutantest identifiziert. Dabei reagierte der Kater stark auf einzelne Pollen und Insekten. Die Immuntherapie wurde wie nach oben beschriebenem Schema durchgeführt. Dabei wurde schon nach wenigen Monaten eine Besserung festgestellt und die Injektionsfrequenz der Erhaltungstherapie auf alle 4 bis 5 Wochen verringert. Der Erfolg wurde 24 Monate nach Beginn der Therapie als gut beurteilt, es trat gelegentlich noch ein geringgradiger Juckreiz auf. Im Sommer verstärkte sich der

Juckreiz, so dass die Injektionsdosis dann auf alle 4 Wochen erhöht werden musste. Es wurden keine weiteren Medikamente benötigt.

### **Diskussion**

Obwohl in diesem Bericht nur sehr wenig Katzen mit allergen-spezifischer Immuntherapie behandelt wurden, entsprechen die Ergebnisse mit einer Erfolgsquote von 50% den in der Literatur gefundenen Angaben (2). Andere Autoren berichten sogar noch von höheren Erfolgsquoten, allerdings wurde der Therapieerfolg in diesen Studien schon nach 6-10 Monaten bewertet (11,18).

Die atopische Dermatitis ist eine häufige Hauterkrankung der Katze (22). Bis zu 73% aller allergischen Katzen sind davon betroffen (17). Sie präsentiert sich als eine Reihe von kutanen Reaktionsmustern. Miliare Dermatitis (Abb. 2), nicht-entzündliche Alopezie auf Grund exzessiven Leckens und Juckreiz des Kopfes und Nackenbereichs (Abb. 3) treten am häufigsten auf, der eosinophile Granulomkomplex kann ebenfalls mit atopischer Dermatitis verbunden sein (14,19,22). Wie beim Hund erfolgt die Diagnose der atopischen Dermatitis durch Anamnese, klinische Untersuchung und den Ausschluss von relevanten Differentialdiagnosen (14,19,22). Andere Allergien wie Flohbissallergien, Futtermittelreaktionen, Ektoparasiten wie Cheyletiellen oder Ohrmilben und Dermatophytosen sind häufige Differentialdiagnosen bei der Katze (3,14,22). Die Flohbissallergie wurde lange als die häufigste Allergie der Katze angesehen (22) und unterscheidet sich klinisch in vielen Fällen nicht von der atopischen Dermatitis. Eine konsequente Flohkontrolle ist daher als Ausschlusstherapie bei fast allen Katzen mit Verdacht auf atopische Dermatitis durchzuführen, führte aber bei keinem der obigen Fälle zum Erfolg.

Futtermittelreaktionen sind bei ganzjährigem Auftreten der Symptome differentialdiagnostisch nicht von atopischer Dermatitis zu unterscheiden. Eine Eliminationsdiät stellt momentan den einzigen Weg dar, um diese Erkrankungen auszuschließen, wird aber des Öfteren von Patienten und Besitzern abgelehnt. Im zweiten Fall konnte eine Futtermittelreaktion nicht vollständig ausgeschlossen werden, da eine Umstellung auf eine komplett neue Proteinquelle nicht möglich war und die Katze nur eine kommerzielle Diät akzeptierte, die nicht in allen Fällen den Ausschluss von Futtermittelreaktionen erlaubt. Im dritten Fall wurde die Diät vom Besitzer abge-

lehnt. In solchen Fällen sollte in aller Deutlichkeit auf die Möglichkeit von falsch-positiven Haut- oder Serumtestreaktionen hingewiesen werden, in deren Folge eine Immuntherapie mit nicht am Krankheitsgeschehen beteiligten Allergenen durchgeführt werden würde, bevor Allergietests und allergen-spezifische Immuntherapie ins Auge gefasst werden. Bei Fall 4 wurde auf Grund des intermittierenden Juckreizes bei Beibehaltung der Futterquelle eine Futtermittelreaktion als alleinige Ursache des Juckreizes ausgeschlossen.

Ein Befall mit Ektoparasiten könnte bei einzelnen Patienten in einem der atopischen Dermatitis ähnelnden Erscheinungsbild resultieren. So geben schon die Art der Veränderung sowie deren Lokalisation Hinweise auf die Differentialdiagnosen. Während Cheyletiellen, Läuse und Haarlinge Schuppen, Krusten und Juckreiz im Rückenbereich verursachen, manifestiert sich ein Befall mit *Otodectes cynotis*, *Notoedres autumnalis* oder *Notoedres cati* eher mit Juckreiz im Kopf und Halsbereich. Hautgeschabsel sind daher oft zur Diagnose dieser Parasiten hilfreich. Weitere Untersuchungsmethoden wie Zytologie, otoskopische Untersuchung sowie Behandlungen mit antiparasitären Medikamenten können ebenfalls diagnostisch sein. Im 2. Fall konnten Ektoparasiten wie *Notoedres cati* auf Grund des Vorberichts der Verbesserung unter Glukokortikoidtherapie ausgeschlossen werden. Fipronil kann auf Grund seiner akariziden Wirkung gegen Milben wie Cheyletiellen ebenfalls eingesetzt werden, führte aber in diesem Fall ebenfalls nicht zu einer Besserung der klinischen Symptomatik. Läuse und Herbstgrasmilben können bei der Katze Juckreiz hervorrufen, wurden jedoch durch eine gründliche klinische Untersuchung ausgeschlossen. Auch im 4. Fall waren Ektoparasiten auf Grund des Vorberichts einer erfolgreichen Behandlung mit Megestrolprogesteronacetat unwahrscheinlich; während der über mehrere Monate durchgeführten Therapie hätte eine Verschlechterung der Symptome eintreten müssen. Eine Abklärung auf Ektoparasiten mit Ausnahme von Flohbefall war in Fall 1 und 3 aufgrund der Biopsiefunde (eosinophiles Granulom, indolenter Ulkus) nicht von Nöten, da diese Syndrome nach heutigem Wissensstand nicht durch die oben aufgeführten Ektoparasiten ausgelöst werden können.

Dermatophytose sollte bei Katzen mit Juckreiz und Hautrötungen sowie bei miliarer Dermatitis in Betracht gezogen werden. Im 2. Fall sprachen sowohl die Besserung unter Glukokortikoidtherapie als auch eine negative Pilzkultur gegen eine

Dermatophytose. Bei Fall 4 hätte sich wiederum eine Verschlechterung unter Medroxyprogesteronacetatbehandlung ergeben müssen, wenn ein Hautpilz vorgelegen hätte. In Fall 1 und 3 wurde eine Dermatophytose histologisch ausgeschlossen.

Die Behandlung der atopischen Dermatitis der Katze erfolgt ähnlich wie beim Hund beschrieben (16). Es gibt jedoch einige spezies-spezifische Unterschiede. Die Supplementierung mit essentiellen Fettsäuren ist bei der Katze mit einer höheren Erfolgsquote verbunden als beim Hund (15,10). Desgleichen spricht die feline atopische Dermatitis auf die Gabe von Antihistaminika deutlich besser an als die atopische Dermatitis des Hundes (16,12). Die Dosierungen von Fettsäuren und oft verwendeten Antihistaminika sind in Tabelle 2 aufgeführt. Nebenwirkungen einer Glukokortikoidtherapie sind beim Hund sehr häufig, werden aber bei der Katze seltener gesehen. Häufig erfordert eine Behandlung der feline atopischen Dermatitis jedoch höhere Prednisolondosen als beim Hund (Tabelle 2) (14). Depot-Präparate kommen bei der Katze häufiger zum Einsatz als beim Hund (22). Allerdings führen symptomatische Therapien zwar zur Besserung des Juckreizes, nicht aber zur Heilung der Erkrankung. Daher ist eine andauernde Therapie erforderlich, um Rezidive zu vermeiden. Für viele Katzenbesitzer ist langfristige Tablettengabe jedoch ein großes Problem und wiederholte Injektionen mit Depot-Glukokortikoiden über längere Zeiträume gehen auch bei der Katze nicht selten mit Nebenwirkungen einher. Die Allergen-spezifische Immuntherapie ist in solchen Fällen eine interessante Alternative.

Nach erfolgter Diagnose ist zur Durchführung der allergen-spezifischen Immuntherapie die Bestimmung der beteiligten Antigene nötig. Dies kann wie in dieser Studie durch einen intrakutanen Hauttest geschehen (Abb. 4). Dabei führt die Injektion von Allergenen zu einem „Cross-linking“ der auf der Oberfläche von Mastzellen angelagerten IgE Moleküle und nachfolgend zu deren Degranulation und Quaddelbildung (19). Bei der Katze war die Konzentration der Allergene zur intradermalen Injektion beim Hauttest Thema mehrerer Studien (5,21) und unterscheidet sich von Allergen zu Allergen und von den beim Hund verwendeten Konzentrationen (1). Die Beurteilung von Hauttestreaktionen bei der Katze ist jedoch schwieriger als beim Hund und erfordert große Erfahrung (2). Die Quaddeln erscheinen bei der Katze flach, schmal, schlecht umschrieben und wenig erythematös (24). So befand Schleifer (2003) den Durchmesser der sich bildenden Quaddel als den objektivsten und am



sichersten reproduzierbaren Parameter (21). Um diesen akkurat zu evaluieren, empfiehlt er, wie es auch in seiner Studie durchgeführt worden war, 10-prozentiges Fluorescein nach dem Intrakutantest intravenös zu applizieren. Dies führt zu einer Blaufärbung und besseren Abgrenzbarkeit der Quaddel. Eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zum Hund so subtil erscheinenden Test-Reaktionen bei der Katze wäre die von Willemse beschriebene Stress-bedingte Ausschüttung von Kortisol, die bei der Durchführung des Intrakutantests selbst unter Allgemeinanästhesie stattfindet (24). Antihistaminika und Glukokortikoide können die Reaktionen im Intrakutantest hemmen und sollten daher 2-3 Wochen bzw. 4-8 Wochen vor der Durchführung eines solchen Tests abgesetzt werden.

Während beim Mensch und Hund schon lange Klarheit über die Existenz von an allergischen Sofortreaktionen beteiligtem IgE besteht, konnten bei der Katze erst in den letzten Jahren IgE indirekt durch den Nachweis von passiver Übertragung der Sofortreaktion (5,20) und direkt (7) nachgewiesen werden. Interessanterweise werden auf Antikörpern gegen felines allergen-spezifisches IgE basierende Serumtests schon länger angeboten. Foster riet jedoch auf Grund einer niedrigeren Sensitivität und Spezifität des in-vitro Tests (ELISA) im Vergleich mit dem intrakutanen Hauttest von dem ersteren zur Allergenidentifizierung bei der feline atopischen Dermatitis ab (8). Allerdings wurden in einer Studie über auf in-vitro Tests beruhende Immuntherapie Ergebnisse erzielt, die mit den bisherigen Veröffentlichungen über eine Immuntherapie nach Intrakutantests vergleichbar sind (9).

Unabhängig von der Allergenidentifizierung kommt der Art der Durchführung der Immuntherapie große Bedeutung zu. Dabei wird in der Regel mit einer Induktionsperiode begonnen, in welcher in mehrtägigen bis einwöchigen Abständen subkutane Injektionen mit Allergenextrakt in steigender Konzentration und Menge gegeben werden. Daran schließt sich eine Erhaltungsphase an, wobei hier eine konstante Konzentration und Menge etwa alle 3-5 Wochen verabreicht wird. Dies sind allerdings nur grobe Richtwerte, da es bei einer Vielzahl von Patienten notwendig wird, dieses Schema wie bei Bettenay (4) und Mueller (14) beschrieben anzupassen. Daher erfordert die Immuntherapie ein hohes Maß an Erfahrung und Kommunikation mit dem Patientenbesitzer, um unnötige Misserfolge zu vermeiden. Die Injektionen werden in

der Regel vom Besitzer gegeben, der natürlich zu Beginn der Therapie sorgfältig instruiert werden sollte.

Tritt ein Erfolg durch die allergen-spezifische Immuntherapie ein, so können tägliche Medikamentengaben reduziert werden oder sogar komplett entfallen. Häufig wird eine subkutane Injektion alle 4 Wochen besser toleriert als der tägliche Kampf bei der Tabletteneingabe! Auch die Gefahr von Nebenwirkungen insbesondere bei Glukokortikoiden und Progestagenen wie zum Beispiel iatrogenem Hyperadrenokortizismus oder Hyperplasie der Mamma wird somit gesenkt. Die Erfolgsquote der allergen-spezifischen Immuntherapie bei der Katze schwankt bei den ernstzunehmenden Studien zwischen 50% (2) und 75% (11). Da allerdings die Definition des Erfolgs, die Protokolle sowie die Beobachtungszeiträume in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich sind, ist es schwierig, die Ergebnisse direkt zu vergleichen.

Über das Auftreten von Nebenwirkungen der allergen-spezifischen Immuntherapie wird in der Literatur wenig berichtet. Eine Verstärkung des Juckreizes für 1-2 Tage nach der Injektion ist sicherlich die häufigste Nebenwirkung. Mit der Gabe eines Antihistaminikums oder Prednisolon vor der Injektion kann dieser Erscheinung entgegengewirkt werden (4). Wie beim Intrakutantest, so besteht auch bei der Immuntherapie die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks. Daher ist es notwendig, den Besitzer auf diese Komplikation hinzuweisen und ihm zu gewissen Vorsichtsmaßnahmen zu raten. So sollte das Tier bis 60 Minuten nach der Injektion beobachtet werden, um auf ein Schockgeschehen hinweisende Symptome wie Ödembildung, Erbrechen, Durchfall, Atemnot und Unruhe zu erkennen. Weiterhin sollte die Injektion an einem Wochentag während der Öffnungszeiten einer nahe gelegenen tierärztlichen Praxis gegeben werden, um im (wenn auch sehr seltenen) Fall einer Schockreaktion eine schnelle und fachgerechte tierärztliche Behandlung zu gewährleisten. Die Behandlung sollte in solch einem Fall unverzüglich mit 0,2- 0,5 ml intravenösem Epinephrin (1:10,000) und Antihistaminika oder schnell wirkenden Glukokortikoiden eingeleitet werden.

In dieser Studie macht Fall 1 die Bedeutung einer maßgeschneiderten Immuntherapie deutlich. Das gute Ergebnis mit einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik und Reduktion der Medikamente trat erst ein, nachdem das Injektionsvolumen auf die Hälfte der Standarddosis reduziert und die Häufigkeit der Injektionen

erhöht worden war. Abänderungen des Standardprotokolls nach individuellen Erfordernissen des Patienten sind für eine erfolgreiche Therapie in vielen Fällen ausschlaggebend. Bei Fall 2 ist es durchaus möglich, dass der Abbruch der Therapie nach 10 Monaten zu früh erfolgte, da zumindest beim Hund bis zum maximalen Wirkungseintritt mehr als ein Jahr vergehen kann (23). Eine unzureichende Dauer der Therapie mag auch im dritten Fall vorgelegen haben, bei dem die Therapie sogar schon nach 8 Monaten eingestellt wurde. Dieses frühzeitige Beenden der Therapie erfolgte, obwohl alle Besitzer routinemäßig vor Beginn der Behandlung auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, die Therapie mindestens 12 Monate lang durchzuführen, bevor die Wirkung endgültig beurteilt werden sollte. Im vierten Fall trat ein guter Erfolg ein. Der Juckreiz konnte um mehr als 75 % reduziert werden und keine weiteren Medikamente waren mehr notwendig. Auch hier wirkte sich eine individuelle Anpassung mit einer Steigerung der Injektionshäufigkeit in den Sommermonaten auf den Erfolg günstig aus.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass die allergen-spezifische Immuntherapie auch bei der Katze gerade durch die häufigen Schwierigkeiten mit Tablettengaben als eine attraktive Behandlungsalternative zu sehen ist. Allerdings müssen die Nebenwirkungen, die Kosten und die minimale Therapiedauer vorher mit dem Besitzer im Detail abgeklärt werden.

**Tabellen:****Tabelle 1:** Induktionsprotokoll zur allergen-spezifischen Immuntherapie bei der Katze

Tag	Injiziertes Volumen	Verdünnung des Allergen-Extrakts	Tag	Injiziertes Volumen	Verdünnung des Allergen-Extrakts
1	0.1	1:100	50	0.8	1:10
8	0.2	1:100	57	0.1	Unverdünnt
15	0.4	1:100	64	0.2	Unverdünnt
22	0.8	1:100	71	0.4	Unverdünnt
29	0.1	1:10	78	0.8	Unverdünnt
36	0.2	1:10	85	1.0	Unverdünnt
43	0.4	1:10			

**Tabelle 2:** Medikamente zur symptomatischen Juckreiztherapie bei der Katze

Medikament	Dosierung	Weitere Information
Eicosapentaenoische Säure/ $\gamma$ -Linolsäure	50 mg/kg täglich	Bei Katzen wird Supplementierung mit Linolsäure auf Grund der mangelnden Aktivität der $\delta$ -6 Desaturase weniger hilfreich sein.
Chlorpheniramin	2-4 mg/ <b>Katze</b> zweimal täglich	
Hydroxyzin	2 mg/kg zweimal täglich	Teratogen
Diphenhydramin	2 mg/kg zweimal täglich	
Cetirizin	5-10 mg/ <b>Katze</b> einmal täglich	
Prednisolon	2 mg/kg einmal täglich	Iatrogener Hyperadrenokortizismus, Mammahyperplasie, Diabetes mellitus bei längerer Gabe möglich
Methylprednisolon	20 mg subkutan alle 8-12 Wochen	Iatrogener Hyperadrenokortizismus, Mammahyperplasie, Diabetes mellitus bei längerer Gabe möglich

**Abbildungen:**

**Abb. 1:** Hauskatze mit indolentem Ulkus der Oberlippe



**Abb. 2:** Miliare Dermatitis bei einer Katze mit atopischer Dermatitis



**Abb. 3:** Juckreiz im Kopfbereich einer Hauskatze mit Alopezie, Geschwür- und Krustenbildung aufgrund von atopischer Dermatitis



**Abb. 4:** Intrakutantest bei einer Großkatze. Die erythematösen Quaddeln stellen positive Reaktionen dar.

**Literaturverzeichnis**

1. Austel M, Hensel P, Medleau L, Jackson D, Vidyashankar A, Zhao Y. Determination of threshold concentrations of allergens in intradermal testing (IDT) in cats. Annual Conference of the American Academy of Veterinary Dermatology/American College of Veterinary Dermatology 2003; 195.
2. Bettenay S. Response to hyposensitization in 29 atopic cats. In: Advances in Veterinary Dermatology III. Kwochka KW, Willemse A, von Tscharner C, eds. Boston: Butterworth Heinemann 1998; 517-8.
3. Bettenay S. Diagnosing and treating feline atopic dermatitis. Vet Med 1991; 86: 488-96.
4. Bettenay SV. Feline Atopy. In: Current Veterinary Therapy XIII. Bonagura JD, ed. Philadelphia: Saunders 2000; 564-9.
5. Bevier DE. The reaction of feline skin to the intradermal injection of allergenic extracts and passive cutaneous anaphylaxis using the serum from skin test positive cats. In: Advances in Veterinary Dermatology I. von Tscharner C, Halliwell REW, eds. Philadelphia: Bailliere Tindall 1990; 126-36.
6. Chalmers S, Medleau L, Rakich P. Atopic dermatitis in cats: Review and case report. J Vet Allergy Clin Immunol 1995; 3: 7-11.
7. DeBoer DJ, Saban R, Schultz KT, Bjorling DE. Feline IgE: Preliminary evidence of its existence and crossreactivity with canine IgE. In: Advances in Veterinary Dermatology II. Ihrke PJ, Mason IS, White SD, eds. Oxford: Pergamon Press 1993; 51-62.
8. Foster AP, O'Dair HA. Allergy testing for skin disease in the cat: In vitro versus in vivo tests. Vet Dermatol 1993; 4: 111-5.
9. Halliwell REW. Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific IgE. J Am Anim Hosp Assoc 1997; 33: 282-8.
10. Harvey RG. Effect of varying proportions of evening primrose oil and fish oil on cats with crusting dermatosis ('miliary dermatitis'). Vet Rec 1993; 133: 208-11.
11. McDougal BJ. Allergy testing and hyposensitization for three common feline dermatoses. Mod Vet Pract 1986; 67: 629-33.



12. Miller WH. Efficacy of chlorpheniramine maleate for the management of pruritus in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197: 67-70.
13. Mueller RS, Bettenay SV. Long-term immunotherapy of 146 dogs with atopic dermatitis - a retrospective study. *Austr Vet Practit* 1996; 26: 128-32.
14. Mueller RS, Hrsg. *Dermatologie für den Kleintierpraktiker*. Babenhausen: Vet-Verlag Beate Egner 2000.
15. Mueller RS, Fieseler KV, Fettman M, Zabel S, Rosychuk RAW, Ogilvie GK, Greenwalt TL. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *J Sm Anim Pract* 2004; 45: 293-7.
16. Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: A systematic review on the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2003; 14: 121-46.
17. Prost C. Diagnosis of feline allergic skin diseases: A study of 90 cats. In: *Advances in Veterinary Dermatology III*. Kwochka KW, Willemse A, von Tschanner C, eds. Boston: Butterworth Heinemann 1998; 516-7.
18. Reedy LM. Results of allergy testing and hyposensitization in selected feline skin diseases. *J Am Anim Hosp Association* 1982; 18: 618-22.
19. Reedy LM, Miller WH, Jr., Willemse A, Hrsg. *Allergic Skin Diseases of dogs and cats*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders 1997.
20. Roosje PJ, Willemse A. Cytophilic antibodies in cats with miliary dermatitis and eosinophilic plaques: Passive transfer of immediate type hypersensitivity. *Vet Quarterly* 1995; 17: 66-9.
21. Schleifer SG, Willemse T. Evaluation of skin test reactivity to environmental allergens in healthy cats and cats with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2003; 64: 773-78.
22. Scott DW, Miller WH, Griffin CE, Hrsg. *Small animal dermatology*, 6th ed. Philadelphia: Saunders 2001.
23. Scott KV, White SD, Rosychuk RAW. A retrospective study of hyposensitization in atopic dogs in a flea-scarce environment. In: *Advances in veterinary dermatology*. Ihrke PJ, Mason IS, White SD, eds. New York: Pergamon Press 1993; 79-87.

24. Willemse A, Vroom MW, Mol JA, Rijnberk A. Changes in plasma cortisol, corticotropin, and alpha-melanocyte-stimulating hormone concentrations in cats before and after physical restraint and intradermal testing. *Am J Vet Res* 1993; 54: 69-72.

## **1. Allergenspezifische Immuntherapie beim Hund**

### **1.1. Erfolgsraten der Immuntherapie**

Um den Erfolg der Immuntherapie zu beurteilen, wurde das Ansprechen auf die Allergeninjektionen nach einem Zeitraum von mindestens zwölf Monaten wie folgt eingeteilt:

- Ein exzellentes Ansprechen auf die Therapie bedeutete einen vollständigen Rückgang der Symptome, welche sich meist als Juckreiz äußerten, ohne jegliche weiteren Medikamente.
- Als gutes Ergebnis wurde gewertet, wenn eine Besserung der Symptome und eine Reduktion der Medikamente um 50 % erreicht werden konnte.
- Ein mildes Ansprechen wurde bei Hunden angenommen, wenn diese eine leichte Verbesserung aufwiesen, aber noch mehr als 50 % der ursprünglichen Medikamente benötigten.
- Als negativer Erfolg wurde kein Effekt bzw. eine Verschlimmerung der Symptomatik gewertet.

Bei Hunden in der Gruppe mit exzellentem oder gutem Ergebnis wird die Behandlung durch Immuntherapie von den Besitzern im Allgemeinen als erfolgreich eingeschätzt (OLIVRY et al., 2002). Darauf basierend wurde in dieser Studie eine Erfolgsrate von 64,1 % festgestellt. Das entspricht Ergebnissen von in der Literatur gefundenen Studien, welche mit vergleichbaren Bewertungskriterien und Beobachtungszeiträumen arbeiteten. So schilderte NESBITT (1978) in einer der frühesten Studien ein zufriedenstellendes Ergebnis bei 77,3 % seiner 132 Patienten. In einer der wenigen prospektiven placebokontrollierten Doppelblindstudien kam es bei 59 % der 27 behandelten Hunde zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome (WILLEMSE et al., 1984). In einer retrospektiven amerikanischen Studie zeigten 60 % der Behandelten eine Besserung von mindestens 50 %. Bei einer anderen Studie mit identischen Beurteilungskriterien und Allergenextrakten (die in derselben Praxis wie die Studien dieser Doktorarbeit durchgeführt wurde) hatten ungefähr 50 % der Tiere mit einem exzellenten oder guten Erfolg reagiert (MUELLER & BETTENAY, 1996). In einer

kürzlich veröffentlichten retrospektiven Studie besserten sich 52 % der 169 Patienten um mehr als 50 %, bei gleichzeitiger Reduktion der Medikamente (ZUR et al., 2002). Eine Reihe von weiteren Studien lässt sich aufgrund anderer oder unklarer Bewertungskriterien und Beobachtungszeiträumen mit den hier gefundenen Ergebnissen nicht vergleichen (SCOTT, 1981; GOSSELIN et al., 1983; WALTON ANGARANO & MACDONALD, 1992).

Ein einheitliches, möglichst objektives Bewertungsschema, bei dem die Art und Dosierung von Medikamenten mit in die Beurteilung des Erfolges eingehen, wäre wünschenswert, um die verschiedenen Studien besser mit einander vergleichen zu können (NUTTALL, 1998).

## **1.2. Einfluss untersuchter Faktoren auf die Erfolgsraten der Immuntherapie**

Der Erfolg oder Misserfolg der Immuntherapie sollte frühestens nach einem Jahr beurteilt werden. Da in dieser Zeit jedoch kontinuierlich Kosten entstehen, ist es sinnvoll, den Erfolg beeinflussende Faktoren zu kennen, damit der Patientenbesitzer Vor- und Nachteile dieser Therapieform abwägen kann. Ein Beispiel für einen solchen den Erfolg beeinflussenden Faktor stellt in der Humanmedizin das Alter des Patienten dar. Mit steigendem Alter verringern sich die Erfolgsraten der Immuntherapie (NELSON, 2003). Daher wurden Parameter wie Identifizierung der Allergene mit unterschiedlichen Testverfahren, Alter bei Allergiebeginn, Zeitspanne bis Immuntherapiebeginn und Alter bei Immuntherapiebeginn in dieser Arbeit auf ihren Therapieeinfluss untersucht.

### **1.2.1. Intrakutantest oder Serumtest auf allergenspezifisches IgE als Basis der Immuntherapie**

Um eine Immuntherapie durchzuführen, ist es nötig, die allergieauslösenden Komponenten zu identifizieren. So zeigte Willemse laut ANDERSON & SOUSA (1993), dass die unspezifische Gabe von Allergenextrakten dieselbe Wirkung wie eine Placeboapplikation hat und der allergenspezifischen Immuntherapie eindeutig unterlegen

ist. Es besteht sogar der Verdacht, eine Allergie durch wiederholte Applikation eines Antigens auslösen zu können (SCOTT et al., 2001)!

Zur Allergenidentifikation wurde in der Vergangenheit der intrakutane Allergietest empfohlen (MUELLER, 1993), die Bestimmung des allergenspezifischen IgE im Serum wurde auf Grund einer höheren Zahl von positiven Reaktionen im Vergleich zum intrakutanen Hauttest kontrovers diskutiert. Während einige Autoren dies als eine erhöhte Sensibilität werteten (SOUSA & NORTON, 1990), sahen andere darin falsche positive Reaktionen (GRIFFIN & HILLIER, 2001; SCOTT et al., 2001). Durch fortschrittliche Techniken und monoklonale Antikörper ist es jedoch in den letzten Jahren zu einer besseren Korrelation zwischen Intrakutantests und allergenspezifischen Serum-IgE-Tests gekommen (MUELLER et al., 1999). Die hier durchgeführte Studie fand wie auch andere Studien (SCOTT et al., 1993; ZUR et al., 2002) keinen signifikanten Unterschied zwischen auf Intrakutantest oder allergenspezifischen Serum-IgE-Test basierender Immuntherapie. Dies unterstützt die Vermutung, dass beide Tests zur Allergenidentifikation genutzt werden können. Auch Auswertungen von Erfolgsraten aus der Praxis von auf ELISA basierenden Tests mit 60 – 70 % sprechen für die Anwendbarkeit dieser Methode (SCHWARTZMAN & MATHIS, 1997). Eine Kombination der beiden Tests erscheint manchen Autoren heutzutage als die optimale Methode (ROSSER, 2004).

### **1.2.2. Allergene**

Im Gegensatz zur Humanmedizin werden in der Tiermedizin häufig Allergenmischungen verabreicht. Dies ist begründet in der Tatsache, dass die Mehrheit der Hunde mit CAD auf eine Mehrzahl von Allergenen reagiert. So sind typischerweise bis zu zehn Allergene enthalten. Aber es wird auch mit hohen (12 - 24) und ultrahohen (25 - 40) Allergen Zahlen behandelt. Die Gefahr bei Mischungen besteht in einer starken Verdünnung des Allergens und Allergenminderungen durch Wechselwirkungen zwischen den Allergenkomponenten (GRIFFIN & HILLIER, 2001).

Die Schwellenwerttheorie besagt, dass jeder atopische Hund eine individuelle Juckreizschwelle besitzt, bis zu der Allergene nicht zu einer Manifestation der Krankheitssymptome führen, eine winzige Menge an Allergenen solch ein Tier diese

Schwelle überschreiten lässt und es so zur Ausprägung klinischer Symptome kommt. Diese Schwelle ist nicht starr, sondern wird durch immunologische, genetische, und klimatische Faktoren sowie Stress beeinflusst (NESBITT et al., 1984; SCHWARTZMAN & MATHIS, 1997). Auf dieser Theorie beruht auch die Annahme, dass eine erfolgreiche Immuntherapie auch möglich ist, wenn nicht alle relevant erscheinenden Allergene in die Allergenlösung aufgenommen werden.

#### **1.2.2.1. Allergenarten**

In Bezug auf verschiedene Allergenarten ließ sich kein signifikanter Unterschied der Erfolgsraten feststellen. Über Pilzsporen ist bekannt, dass sie in der Lage sind, Pollenallergene in kurzer Zeit zu spalten (ESCH, 1992; ROSENBAUM et al., 1996). Daher wird in der Humanmedizin empfohlen, Pollenallergene getrennt von Pilzsporen aufzubewahren (JOINT TASK FORCE ON PRACTICE PARAMETERS, 2003; NELSON, 2004). In unserer Studie wurden Pilzsporen und Pollen auf Grund dieser Empfehlung und den Ergebnissen einer früheren Studie, die für Pilzsporen enthaltene Allergenextrakte eine sehr niedere Erfolgsquote feststellte, in separaten Glassfläschchen abgegeben. Patienten, bei denen die Immuntherapie Pilzsporen enthielt, zeigten eine identische Erfolgsrate verglichen mit Patienten ohne Pilzsporenallergien. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu der oben erwähnten Studie aus derselben Praxis, welche in der Vergangenheit mit denselben Allergenen, jedoch ohne eine Separierung von Pilzsporallergenen durchgeführt worden war und deutet darauf hin, dass die Pollenepitope durch die proteolytischen Enzyme der Pilze zerstört werden und so nicht mehr ihre Wirkung im Prozess der Immuntherapie erfüllen können. Diese These sollte durch Hemmungsuntersuchungen mit RAST und ELISA weiter bestätigt werden.

Die Ergebnisse einer britischen Studie stimmen mit unserer Beobachtung überein, dass das Ansprechen auf die Immuntherapie mit verschiedenen Allergenarten keine signifikanten Unterschiede aufweist (NUTTALL, 1998). In einer deutschen Studie wurden niedrigere Erfolge bei der Kombination von verschiedenen Allergenarten im Gegensatz zur Einzelgabe dieser Allergene (Milben, Pollen oder Pilzen) beobachtet (HEIL-FRANKE & HUNSINGER, 2002). Eine statistische Auswertung war nicht

durchgeführt worden. Die nachträgliche Anwendung des "Fisher's Exact Test" auf die Daten konnte jedoch keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen identifizieren.

#### **1.2.2.2. Allergenkonzentration**

In der Tiermedizin liegen im Gegensatz zur Humanmedizin keine standardisierten Allergenlösungen vor. Allergenkonzentrationen werden je nach Hersteller durch Proteingehalt, Gewicht und ähnliches angegeben (noon units, weight/volume oder auch protein nitrogen units (PNU)/ml). Seltener noch werden die Bezeichnungen Freeman-Noon units, mg total nitrogen, allergy units oder bioequivalent allergy units verwendet. Dies erschwert einen Vergleich verschiedener Studien. Ein anderes Problem im Zusammenhang mit den Allergenen ist, dass zum heutigen Zeitpunkt keine optimal effektiven Dosen für die Immuntherapie bekannt sind (REEDY et al., 1997). Auch in der Humanmedizin liegen nur für bestimmte Allergene Empfehlungen vor, es herrscht jedoch Einigkeit darüber, dass hohe Dosen effektiver als niedrigere Dosierungen sind (NELSON, 2003). In dieser Arbeit wurden für die Immuntherapielösung Allergene der Firma Greer in einer Konzentration von 20,000 - 40,000 PNU/ml verwendet.

#### **1.2.2.3. Allergenmenge und Allergenanzahl**

Um den Einfluss der Anzahl der Allergene sowie der Allergenkonzentration auf die Erfolgsraten zu ermitteln, wurden die Patienten wie vorher beschrieben in Gruppen eingeteilt. Dabei wurde die Gruppe mit der hohen Anzahl von Allergenen mit den beiden anderen Gruppen verglichen. Im Vergleich zu der Gruppe mit wenig Allergenen und wenig Testreaktionen trat kein signifikanter Unterschied im Behandlungserfolg auf. Im Vergleich mit den Patienten, die eine große Anzahl von Testreaktionen im Intrakutantest aufwiesen, bei denen jedoch nur die am relevantesten erscheinenden Allergene in die Immuntherapielösung aufgenommen worden waren, trat ebenfalls kein signifikanter Unterschied auf. Die Anzahl der Allergene in der Therapielösung scheint nach unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf den therapeutischen

Ausgang zu haben. Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu drei anderen Studien, die verminderte Erfolgsraten bei steigender Allergenanzahl fanden (NESBITT et al., 1984; HEIL-FRANKE & HUNSINGER, 2002; ZUR et al., 2002). Allerdings wurden nur die beiden letzteren statistisch ausgewertet. Zusätzlich war keiner dieser Studien zu entnehmen, ob die geringere Erfolgsrate auf der Tatsache beruhte, dass die Patienten auf eine hohe Anzahl von Allergenen im Hauttest reagierten (im Unterschied zu Patienten mit einer geringen Anzahl von positiven Reaktionen) oder dass eine große Menge an Allergenen im Allergenextrakt Anwendung fanden. NESBITT *et al.* (1984) vermuteten auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse, dass die gesamte Allergenmenge (gemessen in PNU) von größerer Bedeutung sei als die Anzahl der Einzelallergene in der Lösung. Dies steht im Gegensatz zu den hier gefundenen Ergebnissen. Gegenteilige Ergebnisse werden von WALTON ANGARANO & MACDONALD (WALTON ANGARANO & MACDONALD, 1992) beschrieben, die bei einer höheren Allergenmenge bessere Ergebnisse sahen. Jedoch wurde die Beurteilung des Erfolges bereits nach acht Monaten vorgenommen und nicht statistisch ausgewertet. Eine Signifikanz konnte mit nachträglichem „Chi-Square“ oder „Fisher’s Exact Test“ nicht nachgewiesen werden.

Andere Studien zeigten wie die vorliegende Studie auch keinen Einfluss der Allergenmenge auf den Therapieerfolg (WALTON ANGARANO & MACDONALD, 1992; SCOTT et al., 1993; NUTTALL, 1998)

### **1.2.3. Alter bei Immuntherapiebeginn und Allergiebeginn**

Das Alter bei Immuntherapiebeginn und das Alter bei Allergiebeginn scheinen nach den Ergebnissen dieser Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf den Erfolg der Therapie zu haben. Eine Reihe von Studien unterstützt den Befund, dass das Alter bei Immuntherapiebeginn (NESBITT, 1978; SCOTT, 1981; SCHULZ & NAGYLAKI, 1990; MUELLER & BETTENAY, 1996) wie auch das Alter bei Beginn der klinischen Symptomatik (MUELLER & BETTENAY, 1996; NUTTALL, 1998; ZUR et al., 2002) für die Erfolgsrate der Immuntherapie nicht relevant ist. Im Gegensatz dazu wurden auch Ergebnisse veröffentlicht, die bei älteren Patienten (> fünf Jahren) eine schlechtere Erfolgsrate fanden (SCOTT et al., 1993). Der Grund für diese Diskrepanz



ist unklar. Es bleibt jedoch anzumerken, dass die Zahl der in höherem Alter erkrankten Tiere in allen genannten Studien sehr klein war.

In einer Studie aus dem Jahr 2002 sehen die Autoren einen Trend, dass jüngere Patienten besser auf Immuntherapie ansprechen, obwohl Signifikanz nicht nachgewiesen werden konnte (ZUR et al., 2002). In einem anderen Artikel ist beschrieben, dass die Erfolgsquoten bei Hunden im Alter zwischen neun bis zehn Jahren abfielen, während sie ab einem Alter über zehn Jahre wieder anstiegen, gleichzeitig jedoch auch die Zahl der Verschlechterungen unter Immuntherapie zunahm (HEIL-FRANKE & HUNSINGER, 2002). Den Grund dieser Beobachtungen vermuteten die Autoren in einem alternden Immunsystem.

NUTTALL (1998) veröffentlichte Ergebnisse, die ein schlechteres Ansprechen auf Therapie nach einer Krankheitsdauer von mehr als 61 Monaten zeigten. Wir konnten mit unseren Daten keinen solchen Einfluss dokumentieren, unsere Ergebnisse stimmen mit Resultaten vorausgegangener Studien überein (GOSSELIN et al., 1983; ZUR et al., 2002). Dies zeigt wiederum, dass auch älteren Tieren die Chance auf eine klinische Besserung ihrer Situation durch Immuntherapie nicht grundsätzlich vorenthalten werden sollte. So ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung neuer Allergien, welche durch die injizierte Immuntherapie nicht abgedeckt sind, bei diesen älteren Patienten sogar geringer (ZUR et al., 2002).

#### **1.2.4. Zeitdauer bis zum Erfolg**

Eine schnelle Verbesserung der klinischen Probleme ist ein wichtiger Aspekt einer jeden Therapie. In unserer Studie hatten Besitzer Fragebögen erhalten, auf welchen sie auch die ersten Anzeichen einer Linderung durch die Therapie angeben sollten. Diese Informationen ergaben nach Vergleich mit Einträgen der Karteikarten (wo möglich), dass die Mehrzahl der Patienten nach zwei bis fünf Monaten erste Besserungen zeigten. Diese Zahlen stimmen mit Angaben aus anderen Studien überein (SCOTT, 1981; GOSSELIN et al., 1983). In der Humanmedizin führen Rush-Protokolle zu einem schnelleren Ansprechen der Immuntherapie. Diese bereits oben erklärten Protokolle sind auch in der Tiermedizin schon eingesetzt worden (MACDONALD, 1999; MUELLER et al., 2001). In einer randomisierten Doppel-

blindstudie konnte im Vergleich mit der herkömmlichen Immuntherapie eine verkürzte Zeitdauer bis zu ersten Erfolgen durch Rush-Immuntherapie festgestellt werden (MUELLER et al., 2004). In der hier beschriebenen Studie durchlief keiner der Patienten solch ein Protokoll.

### **1.3. Kortisonbedarf vor und nach Immuntherapie**

Ein allgemein anerkanntes Ziel der Immuntherapie ist es, den Kortisonbedarf des Patienten zu reduzieren (SCOTT et al., 2001). Die durchschnittliche Wochendosis eines Prednisolons konnte von 1,2 mg/kg/Woche auf 0,4 mg/kg/Woche reduziert werden. Dabei war am Ende der Studie die Zahl der Tiere, die dieses Medikament einnahmen, auf knapp die Hälfte gesunken. Dieser Rückgang ist als ein weiteres Indiz zu werten, dass die Immuntherapie auch bei Tieren, die keine komplette Heilung erreichen, einen sinnvollen Beitrag zur Reduktion der Medikamente darstellt. Interessant ist die Tatsache, dass schon der Ausgangswert des Kortisons vor Beginn der Immuntherapie unter der in der Literatur angegebenen wirkungsvollen Dosis zur Behandlung der CAD liegt (SCOTT et al., 2001). Ein Grund liegt wahrscheinlich in der gleichzeitigen Gabe von Antihistaminika und essentiellen Fettsäuren. Diese können, selbst wenn sie alleine nicht wirksam sind, zu einer Reduktion der Prednisolondosis führen (SCOTT & MILLER, 1990; PATERSON, 1995). Aber auch die häufige Anwendung von Shampoos mit rehydrierenden und antiinfektiösen Zusätzen mag einen Beitrag zu dem niedrigen Ausgangswert geleistet haben.

## **2. Allergenspezifische Immuntherapie bei der Katze**

### **2.1. Klinisches Erscheinungsbild der Atopy**

Während beim Hund das Hauptsymptom der atopischen Dermatitis der Juckreiz ist, stellt sich die FAD als eine Reihe von Reaktionsmustern dar. Dazu zählen miliare Dermatitis, nicht-entzündliche Alopezie auf Grund exzessiven Leckens sowie Juckreiz des Kopfes und Nackenbereichs. Aber auch der eosinophile Granulomkomplex kann mit atopischer Dermatitis verbunden sein (REEDY et al., 1997; MUELLER, 2000; SCOTT et al., 2001). Bei den vier ausgewerteten Katzen lagen eine rezidivie-

rende Dermatitis mit Pododermatitis, eine chronische Dermatitis des Gesichtsbereiches mit starkem Juckreiz, ein indolentes Ulkus und im letzten Fall intermittierender Juckreiz zusammen mit miliarer Dermatitis und Haarverlust vor.

## **2.2. Diagnosestellung**

Die Diagnose der atopischen Dermatitis wird wie beim Hund durch Anamnese, klinische Untersuchung und den Ausschluss von relevanten Differentialdiagnosen gestellt (REEDY et al., 1997; MUELLER, 2000; SCOTT et al., 2001). Sie darf nicht allein auf Grund eines positiven Allergietests gestellt werden (MUELLER & JACKSON, 2003).

## **2.3. Differentialdiagnosen**

Nur der Ausschluss von Differentialdiagnosen kann die Diagnose der Atopie sichern, die einem Intrakutantest vorausgehen muss, der die Grundlage einer Immuntherapie darstellt. Die Futtermittelreaktion als Differentialdiagnose zur atopischen Dermatitis kann klinisch nicht von dieser unterschieden werden. Die einzige Methode, eine Futtermittelreaktion als Ursache der Probleme auszuschließen, besteht in der Verfütterung einer neuen Proteinquelle über einen Zeitraum von mehreren Wochen. Jedoch bereitet dies vielen Katzenbesitzern und Katzen Probleme. Bei Freiläufern ist solch eine strenge Eliminationsdiät nicht zu kontrollieren. Der Besitzer muss bei Fällen, bei denen eine geeignete Diät nicht durchgeführt wurde, darauf hingewiesen werden, dass bei jedem Allergietest falsch positive Testreaktionen auftreten können, in deren Folge eine Immuntherapie mit nicht am Krankheitsgeschehen beteiligten Allergenen durchgeführt werden würde. Aus diesem Grunde ist in einem Fall dieser Arbeit die Diagnose mit nachfolgender Immuntherapie kritisch zu bewerten. So ließ sich im Fall der Katze mit chronischer Dermatitis des Gesichtsbereiches die Futtermittelallergie als Differentialdiagnose nicht sicher ausschließen. Der Besitzerin war es nicht möglich gewesen, auf eine komplett neue Proteinquelle umzustellen, da die Katze nur eine kommerzielle Diät in ausreichender Menge akzeptierte. Anzumerken ist, dass selbst mit kommerziellen Eliminationsdiäten mit neuer Proteinquelle der sichere Ausschluss

einer Futtermittelallergie nicht immer möglich ist (MUELLER & JACKSON, 2003). Bei Fall vier wurde auf Grund des intermittierenden Juckreizes unter Beibehaltung der bisherigen Futterquelle eine Futtermittelreaktion als alleinige Ursache des Juckreizes ausgeschlossen und daher auf eine Eliminationsdiät verzichtet.

Als eine wichtige Differentialdiagnose ist die Flohspeichelallergie zu nennen. Lange wurde sie als die häufigste Allergie der Katze betrachtet, bis zu 70 % der allergischen Patienten sollten von ihr betroffen sein (CHALMERS et al., 1995; SCOTT et al., 2001). Nach neueren Studien wird von 6% (SCOTT et al., 2001) bis 45,5 % (PROST, 1998) unter allergischen Katzen berichtet. Dabei fand PROST (1998) heraus, dass atopische Katzen zur Hälfte auch auf Flöhe allergisch reagierten. In der hier vorliegenden Arbeit zeigte ein Patient auf die durchgeführte Flohkontrolle eine minimale Besserung, so dass von einer begleitenden Flohspeichelallergie ausgegangen werden konnte.

Andere Ektoparasiten wie Cheyletiellen, Läuse, Haarlinge, *Otodectes cynotis*, *Neotrombicula autumnalis* oder *Notoedres cati* konnten in zwei Fällen aufgrund des Biopsiebefundes als Ursache der Veränderungen ausgeschlossen werden. Die gefundenen Syndrome des eosinophilen Ulcus und eosinophilen Granuloms werden nach heutigem Wissensstand nicht durch diese Parasiten ausgelöst. Bei den beiden anderen Katzen schloss die Anamnese (Vorbehandlung mit Glukokortikoiden und Megestrolacetat) zusammen mit einer gründlichen klinischen Untersuchung diese Ektoparasiten aus. So hätte sich im Falle der chronischen Dermatitis des Gesichtsbereiches mit starkem Juckreiz bei einer *Notoedres cati* Infektion unter Kortisongabe keine Verbesserung eingestellt. Hinzu kam eine Behandlung mit Fipronil, welches bei Milbenbefall auch gegen die Cheyletiellen eine Wirkung gezeigt hätte. Im Fall des Tieres mit intermittierendem Juckreiz, miliarer Dermatitis und Haarverlust hätte die monatelange Therapie mit Megestrolacetat zu keiner anhaltenden Besserung führen können, wären Parasiten - Flöhe ausgenommen - die Ursache gewesen.

Eine Dermatophytose konnte bei zwei Tieren durch die histologische Untersuchung ausgeschlossen werden. Im anderen Fall sprachen sowohl die Besserung unter Glukokortikoidtherapie als auch eine negative Pilzkultur gegen eine Dermatophytose. Bei Fall vier hätte sich wiederum eine Verschlechterung unter der Medroxyprogesteronacetat Behandlung ergeben müssen, wenn ein Hautpilz vorgelegen hätte.

## 2.4. Erfolgsraten der Immuntherapie

Bei den vier beschriebenen Katzen wurde mit der Immuntherapie bei zwei Tieren ein deutlicher Erfolg erzielt, den die Besitzer als gut bewerteten. Diese Erfolgsrate von 50 % entspricht den in der Literatur gefundenen Angaben (BETTENAY, 1998). Andere Berichte liegen mit Prozentzahlen von 75 % (REEDY, 1982; MCDOUGAL, 1986) sogar noch höher. Jedoch wurden die Erfolge in den letztgenannten Studien bereits nach nur sechs und zehn Monaten bewertet. Zudem liegen allen Studien verschiedene Einteilungskriterien zugrunde, was den direkten Vergleich wiederum schwer möglich macht.

Die Tatsache, dass im dritten Fall die Problematik des indolenten Ulkus, welcher eine Form des eosinophilen Granulomkomplexes darstellt, durch Immuntherapie nicht zu beeinflussen war, lässt sich nach einem Vergleich mit den Angaben in der Literatur nicht verallgemeinern. So berichtet REEDY (1982) von einer Katze mit einem eosinophilen Ulcus, welcher sich durch die Immuntherapie mindestens um 75 % besserte. Im ersten Fall zeigte das Tier rezidivierende Dermatitis und Pododermatitis, der pathohistologische Befund war eosinophiles Granulom. Die Katze sprach gut auf die Injektionen an. Diese Beobachtung stimmt mit dem Bericht von MCDOUGAL (1986) überein, der drei Tiere mit dem Krankheitsbild des eosinophilen Granulomkomplexes erfolgreich mit Immuntherapie behandelte. Bei einem Tier kam es zu einer Besserung von mehr als 75 %, weitere Medikamente mussten nicht eingesetzt werden, während zwei Tiere sich mehr als 50 % besserten und nur noch gelegentlich Medikamente benötigten. Leider ist nicht bekannt, um welche Formen des eosinophilen Granuloms es sich jeweils handelte.

Im zweiten Fall sprach die chronische Dermatitis des Gesichtsbereiches mit starkem Juckreiz in einem Zeitraum von zehn Monaten nicht auf die Immuntherapie an. REEDY (1982) beobachtete bei insgesamt sechs Katzen nur eine, die sich weniger als 50 % besserte und weiterhin andere Medikamente benötigte. Der Vergleich mit anderen Publikationen fällt schwer, da dort Reaktionsmuster wie psychogene Alopezie, psychogene Dermatitis und felines Hyperästhesiesyndrom unter dem Begriff der felines Neurodermatitis zusammengefasst werden (MCDOUGAL, 1986). Die Misserfolge lassen sich bei diesen bestimmten Reaktionsmustern also nicht verallgemeinern.

Das gute Ansprechen der miliaren Dermatitis wird auch durch andere Autoren beschrieben (REEDY, 1982; MCDOUGAL, 1986). Dabei fand REEDY (1982) eine Besserung bei fünf von sieben behandelten Katzen. In einer Studie von 1986 war eine Verbesserung von mehr als 50 % bei allen vier Katzen festgestellt worden (MCDOUGAL, 1986).

## **2.5. Injektionsintervalle**

Es wurden in der Veterinärmedizin noch keine Versuche unternommen, Immuntherapieprotokolle zu standardisieren oder ihre Erfolge zu vergleichen. (GRIFFIN & HILLIER, 2001; SCOTT et al., 2001). ROSSER (1998) konnte jedoch beim Hund zeigen, dass bei einem individuell an den Patienten angepassten Protokoll die Erfolgsrate anstieg. Aber auch für die Immuntherapie der Katze wird zu solch einer individuellen Anpassung geraten. Von großer Wichtigkeit ist daher ein regelmäßiger Kontakt zum Besitzer. Je nach Reaktion auf die Injektion werden das Volumen der Injektionslösung reduziert oder erhöht und/oder die Injektionsintervalle verändert (BETTENAY, 2000). Der Erfolg eines solchen Vorgehens wurde insbesondere bei einem Patienten dieser Studie deutlich. Das Standardprotokoll sah hier eine Dosis von 1 ml alle drei Wochen vor, damit konnte bei diesem Patienten keine gute Besserung erreicht werden. Erst als die Dosis auf die Hälfte reduziert und alle ein bis zwei Wochen gespritzt wurde, besserte sich der Patient zufriedenstellend. Aber auch im zweiten Fall der hier erfolgreichen Immuntherapie profitierten Patient und Besitzer von diesem flexiblen Schema. So war es möglich, die Intervalle im Sommer auf alle vier und im Winter auf alle vier bis fünf Wochen auszudehnen.

## **2.6. Therapiedauer**

Kritisch anzumerken ist, dass die Therapiedauer in zwei Fällen unter zwölf Monaten lag. Es liegen bei der Katze keine eindeutigen Zahlen vor, aber laut BETTENAY (2000) kann es acht bis zwölf Monate dauern, bis sich erste Erfolge zeigen. Auch beim Hund raten die meisten Autoren zu einer Dauer der Immuntherapie von mindestens einem Jahr (WALTON ANGARANO & MACDONALD, 1992; SCOTT et al.,

2001). SCHWARTZMAN & MATHIS (1997) sahen bei 18 % ihrer 125 Hundepatienten eine Besserung erst nach 18 - 20 Monaten. In der Humanmedizin werden ähnliche Zeiträume empfohlen. Zu einem Abbruch wegen Nichtansprechens wird nach frühestens 12 - 24 Monaten geraten (LEDFORD, 1999).

## VI. Zusammenfassung

Im Rahmen einer retrospektiven klinischen Studie wurde die allergen-spezifische Immuntherapie zur Behandlung der CAD und FAD untersucht.

Die Ermittlung der Erfolgsrate der beschriebenen Therapie basiert auf der Behandlung von 117 Hunden. Diesen war über einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten eine wässrige Allergenextraktlösung subkutan injiziert worden. In 86 Fällen basierten die Lösungen auf intrakutanen Hauttests, in 27 Fällen auf allergenspezifischen IgE-Serumtests und in vier Fällen auf einer Kombination beider Verfahren. Die Pilzallergenextrakte wurden von den anderen Allergenen getrennt gelagert und injiziert. Dieses Vorgehen beruhte auf Berichten, nach denen proteolytische Enzyme dieser Extrakte die biologische Aktivität von Pollenallergenen reduzieren.

Achtzehn Hunde (15,4 %) zeigten exzellente Behandlungsergebnisse. Bei 57 Hunden (48,7 %) war ein guter Erfolg festzustellen. Eine leichte Besserung trat bei 24 Patienten (20,5 %) ein, während die Therapie bei 18 Hunden (15,4 %) nicht von Nutzen war.

Die Separierung der Pilzallergene führte zu einer deutlichen Steigerung der Erfolgsraten in der Gruppe der Pilzallergiker im Vergleich zu einer früheren Studie mit identischen Allergenen in derselben Praxis, welche keine Trennung dieser Komponente vorgenommen hatte. Das vorliegende Ergebnis deutet darauf hin, dass proteolytische Aktivitäten von Pilzallergenen eine für die Immuntherapie relevante Auswirkung auf die allergenen Eigenschaften anderer Antigene besitzen und durch eine getrennte Lagerung verhindert werden können. So ließen sich hinsichtlich der Allergenart bei Pollen, Milben und Pilzen keine Unterschiede in den Erfolgsraten erkennen.

Die beobachteten Parameter wie Alter bei Allergiebeginn, Alter bei Immuntherapiebeginn, Zeitdauer bis Immuntherapiebeginn, Allergenanzahl und der Testlösung zugrunde liegender Testtyp (Serumtest auf allergenspezifisches IgE oder intrakutaner Hauttest) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Erfolgsquote.



Ein Erfolg der Immuntherapie zeigte sich auch an der deutlichen Reduktion der Kortison dosis und der verminderten Anzahl der Patienten, die diese Art der Medikation noch benötigten.

Die durchschnittliche Dauer bis zum Erkennen erster klinischer Besserung lag bei zwei bis fünf Monaten.

Die Behandlung der FAD durch Immuntherapie sowie andere Therapieformen wird am Beispiel von vier Katzen erörtert, bei denen eine Immuntherapie durchgeführt wurde.

Die Diagnose der atopischen Dermatitis wurde nach Möglichkeit durch Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen gestellt. Zur Allergenidentifizierung wurde der bei der Katze schwieriger als beim Hund zu bewertende und auszuführende Intrakutantest verwendet. Erfahrungen in der Literatur berichten über ähnliche Erfolge von Immuntherapien, die auf Serumtests auf allergenspezifisches IgE beruhen.

Bei zwei Tieren kam es zu einer deutlichen Besserung der Erkrankung, während die Immuntherapie bei den beiden anderen nach acht und zehn Wochen abgebrochen wurde, nachdem sich die Symptomatik nicht gebessert hatte. In den beiden nicht auf die Immuntherapie ansprechenden Fällen konnte eine Futtermittelallergie nicht komplett ausgeschlossen werden. Aber auch die deutlich unter zwölf Monaten liegende Therapiezeit erschwert die Einschätzung dieser beiden Fälle.

Die individuelle Anpassung des Protokolls durch eine Dosisreduktion und Intervallverkürzung bei einer der erfolgreich therapierten Katzen und die Intervallverlängerung bei dem anderen Tier macht die Relevanz dieses Aspektes deutlich.

Ein Vergleich mit anderen Studien zeigte, dass bei Erfolgsraten von 50 bis 75 % die Immuntherapie eine sinnvolle Alternative zur Behandlung mit Kortison ist. Im Gegensatz zu anderen Behandlungen wie der oralen Gabe von Antihistaminika oder Fettsäuren, denen eine höhere Wirksamkeit als beim Hund zugeschrieben wird, stellt der Weg der Injektion häufig eine attraktive Alternative zu den täglichen - und häufig schlecht akzeptierten - Tablettengaben dar.

## VII. Summary

“Investigations of allergen-specific immunotherapy in small animals”

The treatment of allergen-specific immunotherapy for canine atopic dermatitis (CAD) and feline atopic dermatitis (FAD) was studied in this retrospective clinical study.

Success rates of immunotherapy in the dog were determined by evaluating 117 patients. They were injected subcutaneously with an aqueous allergen extract over a period of at least 12 months. In 86 cases, the extract was based on an intradermal allergy testing, in 27 cases it was based on serum measurement of allergen specific IgE and in 4 cases a combination of both techniques was used. Mould antigens were stored and injected separately from other allergens. This method was used due to a reported decrease of biological activity of pollen allergens through proteolytic enzymes in mould extracts.

Eighteen dogs (15,4 %) showed an excellent response to this treatment. In 57 dogs (48,7 %), a good success was found. Twenty-four patients showed a mild improvement (20,5 %), whereas 18 (15,4 %) dogs did not benefit from this therapy.

By separating the mould antigen in extra vials, the success rates in the group of patients receiving this antigen increased dramatically, compared to an earlier study in the same practice having used identical allergens, but including mould allergens together with pollen allergens into the same extract. These results of this study provide evidence that proteolytic enzymes of mould extracts may impact on allergenic components of other allergens and the outcome of immunotherapy. Storage in separate vials may prevent this decrease in efficacy. No differences in success rates were found between pollen-, dust mite- and mould-allergens.

Variables such as age of disease onset, age of immunotherapy onset, duration of disease prior to immunotherapy, antigen type (pollen, mould or dust mites), number of allergens and the test performed (serum testing for allergen-specific IgE or intradermal testing) to identify offending allergens in these patients did not significantly influence the success rate in this study.

Immunotherapy was associated with a reduction in the dose of glucocorticoids and the number of patients receiving this type of therapy.

The average duration until first signs of improvement was two to five months.

Immunotherapy and other forms of treatment for FAD are discussed with the documented four cats receiving allergen-specific immunotherapy.

The diagnosis of allergic dermatitis was made by excluding possible differential diagnoses. An intradermal allergy test was performed to identify offending allergens. The intradermal test is more difficult to perform in cats than in dogs. Other relevant literature reports similar success rates of immunotherapy based on tests measuring allergen specific IgE.

Two cats experienced a great improvement with immunotherapy. Therapy was discontinued in the other two cats after 8 and 10 month respectively, as no signs of improvement had been recognized. In these two cases, adverse food reactions could not be ruled out completely. Furthermore, therapy duration of much less than 12 months makes an interpretation of success more difficult.

The importance of individual protocol adjustment is emphasized with documented benefit through a reduction of dose and duration between the injections in one case and the increased duration between the injections in the other cases.

Comparing different studies, it became obvious that immunotherapy with success rates of 50 - 75 % is a valuable alternative medication to glucocorticoids. Considering the difficulties with regular oral tablet administration in felines, injections of allergen extract are a useful alternative to orally given antihistamines and fatty acids, although those drugs are thought to be more effective in cats in comparison to dogs.

**VIII. Literaturverzeichnis**

- \* Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2000; 55: 522.
  
- \* Anderson RK, Sousa CA. In Vivo vs In Vitro testing for canine atopy. In: *Advances in Veterinary Dermatology*. Ihrke PJ, Mason IS, White SD, eds. Oxford: Pergamon Press 1993; 425-7.
  
- \* Austel M, Hensel P, Medleau L, Jackson D, Vidyashankar A, Zhao Y. Determination of threshold concentrations of allergens in intradermal testing (IDT) in cats. *Proc Annu Memb Meet Am Acad Vet Dermatol Am Coll Vet Dermatol* 2003; 195.
  
- \* Bettenay S. Response to hyposensitization in 29 atopic cats. In: *Advances in Veterinary Dermatology III*. Kwochka KW, Willemse A, von Tscharner C, eds. Boston: Butterworth Heinemann 1998; 517-8.
  
- \* Bettenay SV. Diagnosing and treating feline atopic dermatitis. *Vet Med* 1991; 86: 488-96.
  
- \* Bettenay SV. Feline Atopy. In: *Current Veterinary Therapy XIII*. Bonagura JD, ed. Philadelphia: W.B. Saunders 2000; 564-9.
  
- \* Bevier DE. The reaction of feline skin to the intradermal injection of allergenic extracts and passive cutaneous anaphylaxis using the serum from skin test positive cats. In: *Advances in Veterinary Dermatology I*. von Tscharner C, Halliwell REW, eds. Philadelphia: Bailliere Tindall 1990; 126-36.

- \* Bevier DE. Long-term management of atopic disease in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1990; 20: 1487-507.
- \* Chalmers S, Medleau L, Rakich P. Atopic dermatitis in cats: Review and case reports. *Vet Allergy Clin Immunol* 1995; 3: 7-11.
- \* Codner EC, Lessard P. Comparison of intradermal allergy test and enzyme-linked immunosorbant assay in dogs with allergic skin disease. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 739-43.
- \* DeBoer DJ, Saban R, Schultz KT, Bjorling DE. Feline IgE: Preliminary evidence of its existence and crossreactivity with canine IgE. In: *Advances in Veterinary Dermatology II*. Ihrke PJ, Mason IS, White SD, eds. Oxford: Pergamon Press 1993; 51-62.
- \* Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51: 430-3.
- \* Des Roches A, Paradis L, Menardo J-L, Bouges S, Daurés J-P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-3.
- \* Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 46 -75.
- \* Ehrentreich L, Wrieg H-H. Pruritustherapie beim Hund mit Antihistaminika und mehrfach ungesättigten Fettsäuren. *Kleintierprax* 1996; 41: 829-37.

- \* Esch RE. Role of proteases on the stability of allergenic extracts. Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M 1992; 85: 171-7.
- \* Foster A. Clinical approach to feline eosinophilic granuloma complex. In Pract 2003; 2-6.
- \* Foster AP, O'Dair HA. Allergy testing for skin disease in the cat: In vitro versus in vivo tests. Vet Dermatol 1993; 4: 111-5.
- \* Gosselin Y, Malo D, Papageorges M, Chalifoux A. Intradermoreaction and hyposensitization in canine atopy. Can Vet J 1983; 24: 101-4.
- \* Griffin CE. RAST and ELISA testing in canine atopy. In: Current Veterinary Therapy. Kirk RW, ed. Philadelphia: W B Saunders 1989; 592-5.
- \* Griffin CE, Moriello KA, DeBoer DJ. The effect of serum IgE on an in vitro ELISA test in the normal canine. In: Advances in Veterinary Dermatology. von Tscherner C, Halliwell REW, eds. London: Bailliere Tindall 1990; 137-44.
- \* Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen- specific immunotherapy. Vet Immunol Immunopathol 2001; 81: 363-83.
- \* Halliwell REW. Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific IgE. J Am Anim Hosp Assoc 1997; 33: 282-8.
- \* Hamann F, Harder A, Brunnberg L. Untersuchungen zur Atopie des Hundes: 1. Anamnese und Klinik. Kleintierprax 1996; 41: 29-42.

- \* Harvey RG. Effect of varying proportions of evening primrose oil and fish oil on cats with crusting dermatosis ('miliary dermatitis'). Vet Rec 1993; 133: 208-11.
- \* Heil-Franke G, Hunsinger B. Spezifische Immuntherapie (SIT) beim Hund: Einfluss von Tieralter, Art und Anzahl der Allergene. Kleintierprax 2002; 47: 453-512.
- \* Hillier A, Griffin CE. Incidence and Prevalence. Vet Immunol Immunopathol 2001; 81: 147-51.
- \* Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health and Technology Assessment 2000; 4: 1-1991.
- \* Joint Task Force on Practice Parameters. (AAAAI, ACAAI, JCAAI). Allergen immunotherapy: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: 1-40.
- \* Kietzmann M. Pharmakotherapeutische Ansatzpunkte zur Juckreizlinderung bei Hauterkrankungen. Tierärztl Prax 1995; 23: 218-22.
- \* Ledford DK. Efficacy of Immunotherapy. In: Allergens and Allergen Immunotherapy. Lockey RF, Bukantz SC, eds. 2 ed. New York: Marcel Dekker 1999; 359-79.
- \* MacDonald JM. Rush hyposensitization in the treatment of canine atopy. Proc Annu Memb Meet Am Acad Vet Dermatol Am Coll Vet Dermatol 1999; 95-7.
- \* McDougal BJ. Allergy testing and hyposensitization for three common feline dermatoses. Mod Vet Pract 1986; 67: 629-33.

- \* Medleau L, Hanilica KA, Hrsg. Small animal dermatology. 1 ed. Philadelphia: W B Saunders Company 2001.
- \* Messinger LM. Pruritus Therapy in the cat. In: Current veterinary therapy XIII. Bonagura JD, ed. Philadelphia: W B Saunders 2000; 542-5.
- \* Miller WH. Efficacy of chlorpheniramine maleate for the management of pruritus in cats. J Am Vet Med Assoc 1990; 197: 67-70.
- \* Mueller RS. Diagnosis and management of canine atopic disease. Aust Vet Practit 1993; 23: 20-7.
- \* Mueller RS, Bettenay SV. Long-term immunotherapy of 146 dogs with atopic dermatitis - a retrospective study. Aust Vet Practit 1996; 26: 128-32.
- \* Mueller RS, Burrows A, Tsohalis J. Comparison of intradermal testing and serum testing for allergen-specific IgE using monoclonal IgE antibodies in 84 atopic dogs. Aust Vet Practit 1999; 77: 290-4.
- \* Mueller RS, Hrsg. Dermatologie für den Kleintierpraktiker. Babenhausen: VetVerlag Beate Egner 2000.
- \* Mueller RS, Bettenay SV, Tan W. Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. Am J Vet Res 2001; 62: 307-11.
- \* Mueller RS, Jackson H. Atopy and food adverse reaction. In: BSAVA Manual of Small Animal Dermatology. Foster AP, Foil CS, eds. Quedgeley: British Small Animal Association 2003; 125-36.



- \* Mueller RS, Fieseler KV, Fettman M, Zabel S, Rosychuk RAW, Ogilvie GK, Greenwalt TL. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 293-7.
- \* Mueller RS, Fieseler KV, Zabel S, Rosychuk RAW. Conventional and rush immunotherapy in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2004; 15 (Suppl. 1): 4.
- \* Nelson HS. Immunotherapy for Inhalant Allergens. In: *Allergy principles & Practice*. Adkinson NFJ, Yunginger JW, Busse WW, et al., eds: M Mosby 2003; 1455-69.
- \* Nelson HS. Preparing and mixing allergen vaccines. In: *Allergens and Allergen Immunotherapy*, 3rd edition. Lockey RF, Bukantz SC, Bousquet J, eds. New York: Marcel Decker 2004; 457-79.
- \* Nesbitt GH. Canine allergic inhalant dermatitis: A review of 230 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1978; 172: 55-60.
- \* Nesbitt GH, Kedan GS, Caciolo P. Canine atopy. Part II. Management. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1984; 6: 264-78.
- \* Norman PS. Immunotherapy: Past and present. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 1-10.
- \* Nuttall TJ. Retrospective survey of hyposensitization therapy. *Vet Rec* 1998; 143: 139-42.
- \* Okudaira H. Why topic diseases prevail in developed countries. *Allergy Clin Immunol* 1998; 10:110-4

- \* Olivry T, Steffan J, Fisch RD. Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 370-7.
- \* Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: A systematic review on the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2003; 14: 121-46.
- \* Olivry T. Pathogenesis of canine atopic dermatitis: 2004 hypothesis. *Vet Dermatol* 2004 (Suppl.1); 15: 1.
- \* Paterson S. Use of antihistamines to control pruritus in atopic dogs. *J Small Anim Pract* 1994; 35: 412-9.
- \* Paterson S. Additive benefits of EFAs in dogs with atopic dermatitis after partial response to antihistamine therapy. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 389-94.
- \* Prost C. Diagnosis of feline allergic skin diseases: A study of 90 cats. In: *Advances in Veterinary Dermatology III*. Kwochka KW, Willemse A, von Tscherner C, eds. Boston: Butterworth Heinemann 1998; 516-7.
- \* Radowicz SN, Power HT. Longterm use of cyclosporine therapy in the treatment of canine atopic dermatitis. *Proc Annu Memb Meet Am Acad Vet Dermatol Am Coll Vet Dermatol* 2003; 185.
- \* Reedy LM. Results of allergy testing and hyposensitization in selected feline skin diseases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 18: 618-22.
- \* Reedy LM, Miller WH, Jr., Willemse A, Hrsg. *Allergic Skin Diseases of dogs and cats*. 2nd ed. Philadelphia: W B Saunders 1997.

- \* Roosje PJ, Willemse A. Cytophilic antibodies in cats with miliary dermatitis and eosinophilic plaques: Passive transfer of immediate type hypersensitivity. *Vet Q* 1995; 17: 66-9.
- \* Roosje PJ, Whitaker-Menezes D, Goldschmidt MH, Moore PF, Willemse T, Murphy GF. Feline atopic dermatitis. A model for Langerhans cell participation in disease pathogenesis. *Am J Pathol* 1997; 151: 927-32.
- \* Rosenbaum MR, Esch RE, Schwartzman RM. Effects of mold proteases on the biological activity of allergen pollen extracts. *Am J Vet Res* 1996; 57: 1447-52.
- \* Rosser EJ. Aqueous hyposensitization in the treatment of canine atopic dermatitis: a retrospective study of 100 cases. In: *Advances in Veterinary Dermatology*. Kwochka KW, Willemse T, von Tscharnier C, eds. Oxford: Butterworth-Heinemann 1998; 128-32.
- \* Rosser EJ. Evalutation of a rapid, qualitative , allergen-specific IgE screening immunoassay as an aid in the diagnosis of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 2004 (Suppl.1); 15: 3.
- \* Schleifer SG, Willemse T. Evaluation of skin test reactivity to environmental allergens in healthy cats and cats with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2003; 64: 773-8.
- \* Schulz K, Nagylaki T. Experience with hyposensitization. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 12: 1910-1.
- \* Schwartzman RM, Mathis L. Immunotherapy for canine atopic dermatitis: efficacy in 125 atopic dogs with vaccine formulation based on ELISA allergy testing. *Vet Allergy Clin Immunol* 1997; 5: 144-52.

- \* Scott DW. Observations on canine atopy. J Am Anim Hosp Assoc 1981; 17: 91-100.
  
- \* Scott DW, Miller WHJ. Nonsteroidal management of canine pruritus: Chlorpheniramine and a fatty acid supplement (DVM Derm Caps) in combination, and the fatty acid supplement at twice the manufacturer's recommended dosage. Cornell Vet 1990; 80: 381-7.
  
- \* Scott DW, Paradis M. A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: small animal clinic, University of Montreal, St Hyacinthe, Quebec (1987-1988). Can Vet J 1990; 31: 830-5.
  
- \* Scott DW, Miller WH, Jr., Decker GA, Wellington JR. Comparison of the clinical efficacy of two commercial fatty acid supplements (EfaVet and DVM Derm Caps), evening primrose oil, and cold water marine fish oil in the management of allergic pruritus in dogs: a double-blinded study. Cornell Vet 1992; 82: 319-29.
  
- \* Scott DW, Miller WH, Jr. Medical management of allergic pruritus in the cat, with emphasis on feline atopy. J S Afr Vet Assoc 1993; 64: 103-8.
  
- \* Scott DW, Miller WH. The combination of an antihistamine (chlorpheniramine) and an omega-3/omega-6 fatty acid-containing product for the management of pruritic cats: Results of an open clinical trial. N Z Vet J 1995; 43: 29-31.
  
- \* Scott DW, Miller WHJ. Antihistamines in the management of allergic pruritus in dogs and cats. J Small Anim Pract 1999; 40: 359-64.
  
- \* Scott DW, Miller WH, Griffin CE, Hrsg. Small animal dermatology. 6th ed. Philadelphia: W B Saunders 2001.

- \* Scott KV, White SD, Rosychuk RAW. A retrospective study of hyposensitization in atopic dogs in a flea-scarce environment. In: Advances in veterinary dermatology. Ihrke PJ, Mason IS, White SD, eds. New York: Pergamon Press 1993; 79-87.
- \* Sousa CA, Norton AL. Advances in methodology for diagnosis of allergic skin disease. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1990; 20: 1419-27.
- \* Tella R, Barta J, San Miguel M, Olona M, Bosque M, Gaig P, Garci Ortega P. Effects of specific immunotherapy on the development of new sensitisations in monosensitised patients. Allergol Immunopathol 2003; 31: 221-5.
- \* Walton Angarano D, MacDonald JM. Immunotherapy in canine atopy. In: Current Veterinary Therapy. Kirk RW, ed. Philadelphia: W B Saunders 1992; 505-8.
- \* Willemse A, Van den Brom WE, Rijnberk A. Effect of hyposensitisation on atopic dermatitis in dogs. J Am Vet Med Assoc 1984; 184: 1277-80.
- \* Willemse A, Vroom MW, Mol JA, Rijnberk A. Changes in plasma cortisol, corticotropin, and alpha-melanocyte-stimulating hormone concentrations in cats before and after physical restraint and intradermal testing. Am J Vet Res 1993; 54: 69-72.
- \* Zur G, White SD, Ihrke PJ, Kass PH, Toebe N. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 169 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part II. Response to hyposensitization. Vet Dermatol 2002; 13: 103-11.

## **Lebenslauf**

<b>Name</b>	Britta Simone Schnabl
<b>Anschrift</b>	Zenettistr. 39 a 80337 München
<b>Telefonnummer</b>	Tel. 089/76702722
<b>E-mail</b>	brittaschnabl@hotmail.com
<b>Beruf</b>	Tierärztin
<b>Geburtsdatum</b>	13.09.1977
<b>Geburtsort</b>	Kronberg im Taunus
<b>Nationalität</b>	deutsch
<b>Schulbildung</b>	1984 - 1988 Geschwister-Scholl-Schule in Schwalbach 1988 - 1997 Albert-Einstein-Schule Schwalbach 1997 Abitur
<b>Studium</b>	1997 - 2003 Studium der Veterinärme- dizin an der Ludwig-Maximilians- Universität München Staatsexamen: 28.02.2003

**Approbation**

19.03.2003

**Dissertation**

seit Mai 2003 Anfertigung einer Doktorarbeit und Hospitanz an der Medizinischen Kleintierklinik der Universität München

**Berufliche Tätigkeit**

von Anfang Oktober 2003 bis Ende Februar 2004 Assistentin im Bereich der Dermatologie an der Medizinischen Kleintierklinik der Universität München

## **Danksagung**

Sehr herzlich möchte ich mich bei Dr. Ralf Müller für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und für die wirklich jederzeit gewährte herausragende Hilfe und Unterstützung sowie die gute und freundliche Zusammenarbeit während der Verfassung dieser Arbeit bedanken.

Mein tiefer Dank gilt auch Frau Prof. Katrin Hartmann, welche mir diese Arbeit vermittelte und mir ermöglichte, sie an der Medizinischen Kleintierklinik zu erstellen.

Lieben Dank möchte ich auch Kathrin Jaeger aussprechen, die mein Interesse an der Veterinärdermatologie vergrößert und gefördert hat.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre liebevolle, ausdauernde und großzügige Unterstützung während der Zeit des Studiums und der Anfertigung der Dissertation bedanken.